

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGENIEUR

par

Roland AGUILÉRA

Ingénieur Chimiste E.S.C.I.L.
Licencié ès-Sciences physiques

Première Thèse

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE.

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 28 février 1966 devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE

Président

G. DESCOTES

J. DREUX

} Membres du Jury



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553410_0003

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGENIEUR

par

Roland AGUILÉRA

Ingénieur Chimiste E.S.C.I.L.
Licencié ès-Sciences physiques

Première Thèse

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE.

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 28 février 1966 devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE

Président

G. DESCOTES

J. DREUX

} Membres du Jury

UNIVERSITE DE LYON

FACULTE DES SCIENCES

Doyens honoraires

MM. LONGCHAMBON, MOUSSA, GAUTHIER Henri.

Professeurs honoraires

MM. de LARAMBERGUE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA, JAFFARD, EYRAUD Henri, DEJARDIN, VIRET.

Doyen

M. BRACONNIER

Assesseurs

MM. MESNARD
BOLDIN

Professeurs

MM. LONGCHAMBON	Minéralogie
PRETTRE	Chimie industrielle
COURTY	Chimie-Physique
KUHNER	Botanique
MALECOT	Mécanique rationnelle et appliquée
PARIS	Chimie minérale
AUMERAS	Chimie générale II
COLONGE	Chimie organique
JANIN	Physique générale
FLANDRIN	Géologie appliquée
BERNARD	Physique industrielle
DUFAY Jean	Astronomie
NIGON	Zoologie expérimentale
GAUTHIER Henri	Géologie générale
WAUTIER	Zoologie
CHOPIN	Chimie biologique
CUEILLERON	Chimie
BRACONNIER	Calcul différentiel et intégral
EYRAUD Charles	Chimie-Physique appliquée
SARAZIN	Physique nucléaire
BOLDIN	Microbiologie et Mycologie
PERES	Physiologie
MESNARD	Electronique
GRANDMONTAGNE	Physique
BOUTILLIER	Minéralogie
LAFOUCRIERE	Physique nucléaire théorique
DREUX	Chimie organique
TEICHNER	Chimie industrielle
PAVANS de CECCATTY	Zoologie

MM. MERLIN	Chimie analytique
DUFAY Maurice	Physique de l'Atmosphère
PHILBERT	Physique nucléaire
COHEN-ADAD	Chimie
DAVID Louis	Géologie générale
CHANEL	Psychophysiologie
MAURY	Méthodes Mathématiques de la Physique
DEPRAZ	Physique nucléaire
GAUTHIER Jean	Chimie
GAUME	Physique expérimentale
UZAN	Physique S.P.C.N.

Professeurs sans chaire

MM. FERON	Mathématiques
LAFFORGUE	Physique
LEGAY	Zoologie expérimentale S.P.C.N.
CHENEVOY	Géologie appliquée
GINET	Zoologie
ASCH	Physique
MICHEL Pierre	Minéralogie
Mle MAITROT	Physique
GEVIN	Géologie générale
PONASSE	Mathématiques
d'INCAN	Physique
LEFEBVRE	Mathématiques
PERNET	Mathématiques
CHERY	Physique
BERGEON	Physique C.S.U.
Mle GAUTHERON	Chimie biologique
DESCOTES	Chimie organique
ERBEIA	Physique
Mme ERICSON	Physique générale
LEMOIGNE	Botanique

Maîtres de Conférences

MM. MARTEL	Mécanique
MATHIEU	Mécanique des Fluides
PICARD Philippe	Mathématiques
DEMARCO	Géologie générale
MICHEL Georges	Biochimie
LEBRETON	Biologie végétale
DAVID Jean	Biologie animale
TOUSSET	Chimie Propédeutique
FEUVRAIS	Physique Electricité
PICARD Claude	Mathématiques
SCHMITT	Physique C.P.E.M.
LAURENT	Chimie organique
ROT	Mathématiques

MM. BETHOUX	Mathématiques T.M.P.
Mle CALAIS	Mathématiques
GUSAKOW	Physique
Mle THOMAS	Chimie minérale
COLOBERT	Physiologie
AUBIN	Analyse numérique
BUCHWALTER	Mathématiques
BOUZON	Mathématiques C.S.U.
COSNIER	Psychophysiologie
Mle LAMOURE	Biologie végétale
PORThAULT	Chimie C.S.U.
VALLET	Chimie macromoléculaire

Maître de Conférences adjoint

M. PIERRON . Chimie

Conseiller administratif

M. BURNET

Secrétaire Principal honoraire

M. ROUX

A Monsieur le Professeur J. COLONGE
Directeur
de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de LYON

Titulaire de la Chaire de Chimie Organique
à la Faculté des Sciences de LYON

Hommage de profonde et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur G. DESCOTES

Chef de Laboratoire

à l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de LYON

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

Le présent travail a été effectué de 1963 à 1966 au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de LYON.

Qu'il nous soit permis d'adresser nos plus sincères remerciements à Monsieur le Professeur G. DESCOTES pour l'intérêt constant qu'il a porté à nos recherches.

Avant de l'exposer nous tenons à exprimer notre respectueuse gratitude au Professeur J. COLONGE, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre Jury.

Nous sommes heureux de remercier le Professeur J. DREUX d'avoir accepté de faire partie de notre Jury.

Cette étude a pu être entreprise et menée à bien grâce à l'aide matérielle de la Société Rhodiacéta. Nous exprimons toute notre gratitude à Monsieur J. CHAMBION, Directeur du Service de Recherches Nylon-Tergal, pour la bienveillante attention qu'il a toujours su nous témoigner.

Nous tenons à remercier le personnel du laboratoire de Microanalyse et tout particulièrement Monsieur R. SEMET son directeur pour sa collaboration aussi amicale que dévouée et l'intérêt qu'il a porté à notre travail.

Nos remerciements s'adressent également à Messieurs J. DELMAU et J.-C. DUPLAN pour leur contribution à l'étude de Résonance Magnétique Nucléaire et à Mlle M.-F. CADOT pour la réalisation des spectres.

Que tous nos camarades de laboratoire trouvent ici l'expression de notre amicale sympathie.

P L A N

PREMIERE PARTIE

ETUDE STRUCTURALE DES CHLORYDRINES HETEROCYCLIQUES

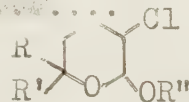
Page

Partie Théorique

I)- Addition de HClO sur les éthers vinyliques cycliques ...	5
A)- Mécanisme d'addition	
B)- Etude structurale des chlorhydrines hétérocycliques	
II)- Etude des produits secondaires de dimérisation ...	20
III)- Comparaison structurale entre les dérivés du chloro-3 hydroxy-2 T.H.P. et du chloro-3 hydroxy-2 diméthyl-6,6 T.H.P...	22

Partie Expérimentale

I)- Préparation des éthers vinyliques cycliques	23
II)- Obtention des chlorhydrines hétérocycliques	25
III)- Obtention des dérivés Acétylés	31
IV)- Obtention et étude des dérivés du type	34



DEUXIEME PARTIE

ACTION DES AGENTS NUCLEOPHILES SUR LE CHLORO-3 HYDROXY-2 T.H.P.

CHAPITRE I : Action des Amines

Partie théorique

I)- Bibliographie	..
1)- Chlorhydrine et aldéhyde α halogéné	
2)- Epoxy éther	
3)- Amines β halogénées	
4)- Tétrahydropyrannol et sucres	

II)- Résultats théoriques généraux	45
--	----

- 1)- Chloro-3 amino-2 THP NN disubstitué
 - a/-Amines secondaires
 - b/-Aniline
- 2)-Dipiperidino 2,3 THP.
 - a/-identification par synthèse
 - b/-preuve chimique de la structure
- 3)- Obtention des Amino-5 pentanol-1 ones-4 NN disubstituées
 - a/-Résultats expérimentaux
 - b/-Identification par la transposition d'Amadori
 - c/-Propriétés, hydrogénation, déshydratation, cyclisation
- 4)- Obtention du diéthylamino-3 Ethoxy-2 THP

III)- Mécanisme réactionnel	52
-----------------------------------	----

Partie Expérimentale

I)- <u>Obtention du chloro-3 amino-2 THP</u> solvant aprotique éther	56
---	----

- 1)- Amines secondaires
- 2)- Aniline

II)- Obtention et étude du dipiperidino-2,3 THP	60
---	----

- 1)- Préparation
- 2)- Identification
- 3)- Solvolysse- 3 a - Hydrolyse à froid:
Piperidino-3 hydroxy-2 THP
- 3 b - Solvolysse à chaud.Etude
des produits secondaires
formés.

III)- Obtention des Aminocétols.....	71
--------------------------------------	----

- 1)- Amine secondaire sur le chloro-3 Hydroxy-2 THP dans l'alcool
- 2)- Amine secondaire sur le chloro-3 amino-2 THP (alcool, dioxanne)
- 3)- Identification par transposition d'Amadori
- 4)- Données Physiques et Spectrales

IV)- Obtention du diéthylamino-3 Ethoxy-2 THP	81
---	----

- 1)- Réaction-identification des produits VI et VII
- 2)- Synthèse de l'hydroxy-3 Ethoxy-2 THP.
comparaison VII.

	<u>Page</u>
V)- Données Physiques et Spectrales des Amino-3 Ethoxy-2 THP. NN disubstitués	84
1)- Constantes Physiques, Analyse	
2)- Dérivés cristallisés	
3)- Spectre I.R.	
4)- Spectre RMN	

CHAPITRE II : Action des dérivés sodés sur le Chloro-3 Hydroxy-2 THP

Partie théorique

I)- Saponification	87
a)- Obtention du tétrahydropyrannediol-2,3 cis et trans.	
b)- Hydroxylation par la méthode au permanganate	
II)- Action de l'acétylacétate d'éthyle sodé.	89
a) Action de l'acétylacétate d'éthyle sur les sucres	
b) Preuves spectrales I R, U V, R M N .	
c) Mécanisme	

Partie Expérimentale

I)- Saponification	93
II)- Action de l'acétylacétate d'éthyle sodé.	95

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	:	CH_3CO
C.C.M.	:	chromatographie en couche mince
C.P.V.	:	chromatographie en phase vapeur
$I^{\text{té}}$ int.	:	intensité intégrale
P.P.G.	:	polypropylène glycol
T.H.P.	:	tétrahydropyranne
T.H.F.	:	tétrahydrofuranne
T.M.S.	:	tétraméthylsilane
t_R	:	temps de rétention

INTRODUCTION

L'étude des propriétés des chlorhydrines hétérocycliques, commencée par J.C. SOULA et G. DESCOTES (19) montre les nombreuses possibilités réactionnelles de ces composés dues à la mobilité de l'atome d'halogène vis à vis des réactifs nucléophiles.

L'action des amines secondaires conduit en particulier à des dérivés de structure furannique. En vue de préciser le mécanisme de la formation et la stéréochimie des amines cycliques pyranniques et furanniques obtenues, le problème de la configuration du chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P. s'est posé.

La première partie de notre travail, consiste à étudier le mécanisme et la stéréochimie de l'addition de l'acide hypochloreux sur les éthers vinyliques cycliques substitués.

Dans la seconde partie, nous avons repris l'action des agents nucléophiles sur le chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P. et principalement, dans le premier chapitre, l'action de l'aniline et des amines secondaires. La saponification et la réaction avec l'acétylacétate sodé constituent l'objet du second chapitre.

PREMIERE PARTIE

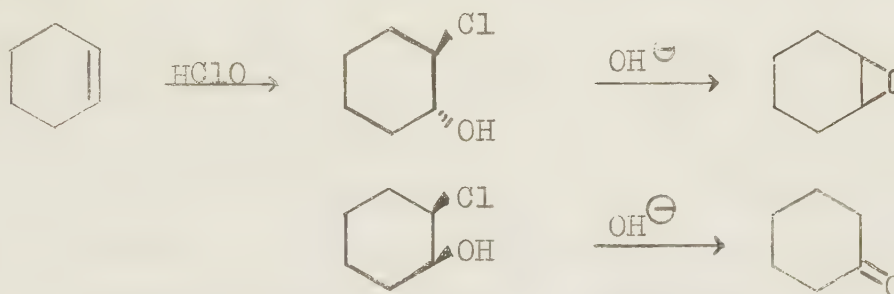
ETUDE STRUCTURALE DES CHLORHYDRINES HETEROCYCLIQUES

PARTIE THEORIQUE

I)- ETUDE DU MECANISME DE L'ADDITION DE HClO SUR LES ETHERS VINyliQUES HETEROCYCLIQUES

Introduction : Addition sur les oléfines cycliques

L'addition de l'acide hypochloreux sur les oléfines a été très étudiée en série cyclohexanique ou cyclopentanique . Le produit obtenu de structure trans permet la formation d'époxyde en milieu alcalin (1) alors que le dérivé cis obtenu généralement par deshalogénéation alcaline ménagée (2), conduit à une cétone cyclanique.



Mais en série cyclohexanique, le produit trans peut exister sous deux formes conformères (A) et (B).



Le conformère cinétique (A) présente les deux substituants électronégatifs en positions les plus éloignées (3) mais il peut s'interconvertir sous forme (B) diéquatoriale plus stable.

A- Addition sur les éthers vinyliques cycliques

En série hétérocyclique l'atome d'oxygène du cycle joue un rôle important dans la conformation moléculaire. L'effet anomère (4) fixe une position privilégiée axiale d'un substituant électronégatif alcoxy, acétoxy, et halogène sur le carbone anomère (on définit le centre anomère d'un aldopyranose par l'atome de carbone voisin de l'oxygène du cycle et portant la fonction OH pseudo aldéhydrique. L'hydrogène porté par ce même carbone est appelé proton anomère). L'effet anomère résulte d'une stabilisation thermodynamique de la molécule. La structure de sucres halogénés sur le carbone anomère montre que l'halogène se place toujours en position axiale (5).

1)- Etude de la chloruration et de la chlorométhoxylation d'après R.U. LEMIEUX.

L'étude de la chloruration du triacétoxy-D-glucal et triacétoxy-D-galactal a montré que les produits obtenus avaient une structure cis. Pour le dihydropyran on obtient un mélange équimoléculaire de produits cis et trans.

La chlorométhoxylation des trois mêmes produits conduit à un mélange d'isomères. La position des substituants Cl et OCH₃ dans l'isomère principal est trans diaxiale ou diéquatoriale.

Mécanisme : (schéma page 4b).

Il se forme par addition de l'ion chlorinium sur la double liaison un ion oxocarbonium hybride de résonance entre les deux structures suivantes :



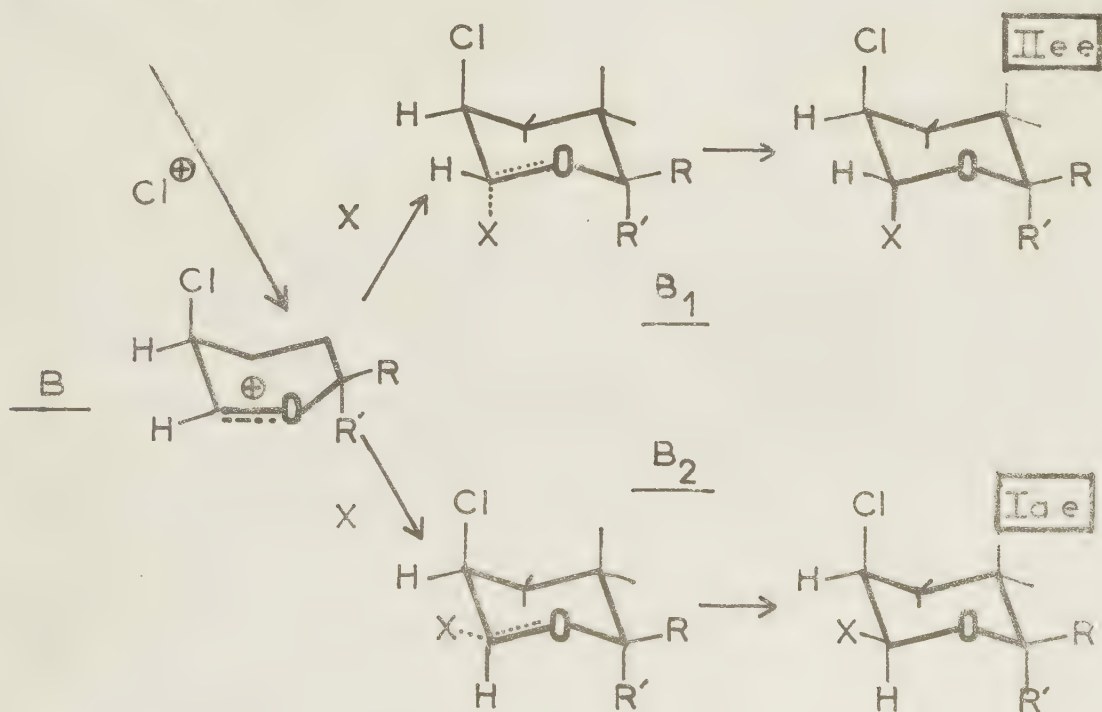
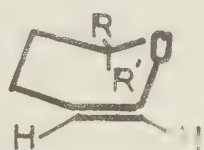
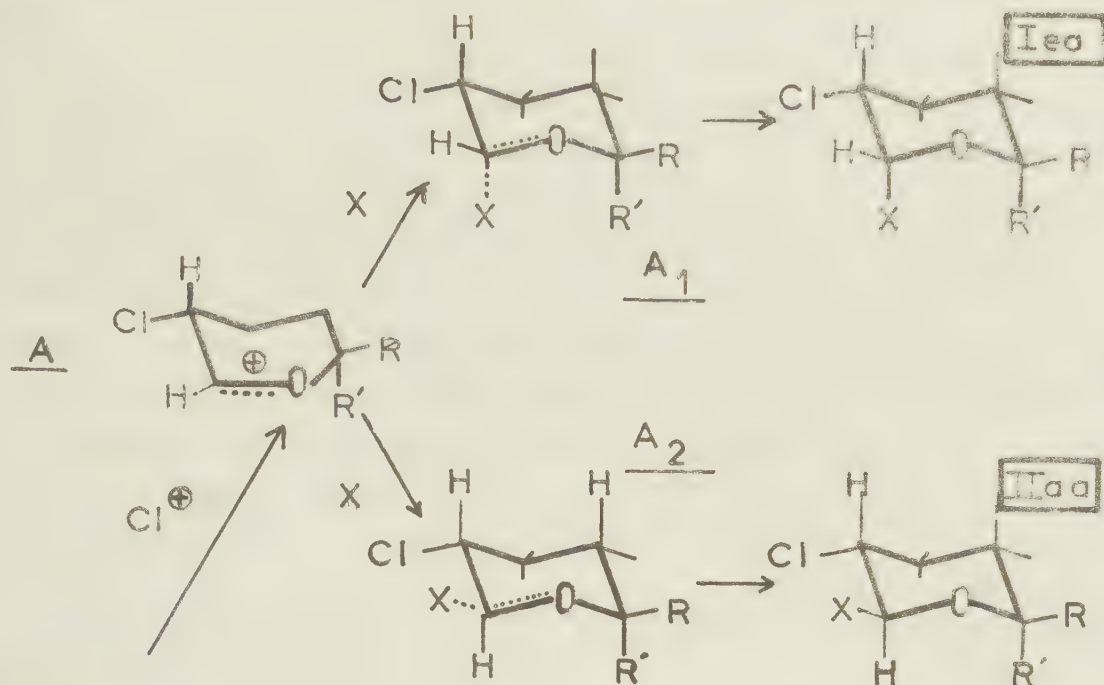


Schéma réactionnel N°1...

L'ion oxocarbonium peut exister sous les formes A et B du fait de la présence des substituants (voir schéma page 4b) L'ion A est plus stable car l'atome de chlore est en position équatoriale, il se forme donc préférentiellement. Le sens de l'addition sur le carbone 2 se fera de façon différente: dans la chloruration, l'ion Cl^- attaque l'ion oxo carbonium suivant une position axiale due à l'effet anomère (A_1). Dans la chlorométhoxylation l'ion oxocarbonium formé est solvaté par le méthanol ce qui explique le passage par les intermédiaires A_2 et B_2 .

La chloruration donne essentiellement un produit de structure cis I ea .

La chlorométhoxylation conduit au produit de structure trans IIee , IIaa .

2)- Addition de l'acide hypochloreux :

L'addition de l'acide hypochloreux doit suivre le même mécanisme que la chlorométhoxylation. L'acide hypochloreux se dissocie suivant la réaction:



L'ion chlorinium formé attaque la double liaison de l'éther vinylique pour former l'ion A ou B.

On peut supposer que l'ion oxo carbonium est solvaté et que l'attaque par l'eau se fera par les intermédiaires A_2 et B_2 comme pour le méthanol et par conséquent on doit obtenir un produit de structure trans. Nous avons fait l'étude pour les trois éthers vinyliques suivants :



D'après les résultats obtenus par R.J. LEMIEUX nous devrions obtenir en quantité décroissante :

- $R = R' = H$...isomère Trans(IIee $\rightleftharpoons$ IIaa) > isomère cis(Iea $\rightleftharpoons$ Iae)
- $R = R' = CH_3$...isomère Trans(IIee $\rightleftharpoons$ IIaa) > isomère cis(Iea $\rightleftharpoons$ Iae)
- ($R = CH_2OCOCH_3$...isomère IIaa, isomère IIee en majorité.
($R' = H$ isomère Iae en minorité.

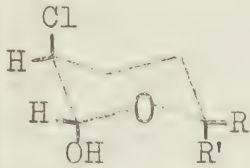
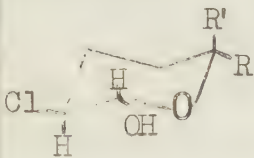
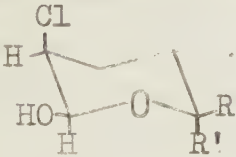
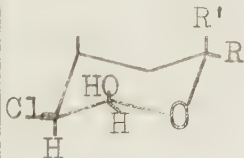
Pour le chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P. ($R=R' = H$) et pour le chloro-3 Hydroxy-2 diméthyl-6,6* nous aurons un équilibre entre les deux conformères trans IIee et IIaa de même que pour les deux conformères cis Iea et Iae.

Pour $R = CH_2OCOCH_3$ $R' = H$ nous aurons 4 isomères distincts cycliques.

II aa	<u>cis</u> <u>trans</u>
II ee	<u>trans-trans</u>
I ea	<u>trans</u> <u>cis</u>
I ae	<u>cis-cis</u>

Expérimentalement, nous trouvons ces résultats: tableau I ; il semble donc que la chlorohydroxylation suive le même mécanisme que la chlorométhoxylation, mais nous devons tenir compte du fait que les produits s'anomèrisent facilement en milieu acide lors de leur formation. Nous montrerons que l'anomèrisation a lieu en milieu neutre dans une étude par R.M.W. de la configuration du chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P.

* chloro-3 Hydroxy-2 diméthyl-6,6 T.H.P. ($R=R'=CH_3$)

Formule	$R=CH_2-OAc$ (a) $R'=H$	$R=R'=H$ (DMSO) ^b	$R=R'=CH_3$ (DMSO) ^b
 IIee	34 %	$IIee \rightleftharpoons Iae$ 63 %	$IIee \rightleftharpoons IIaa$ 80 %
 IIaa	41 % $\delta = 4,97$ ppm $J = 8$ cps (Pyridine)	$\delta = 4,49$ ppm $J = 5,6$ cps	$\delta = 4,50$ ppm $J = 7,4$ cps
 Iae	7 %	37 %	20 %
 Iea	18 % $\delta = 5,55$ ppm $J = 2,8$ cps (Pyridine)	$\delta = 4,79$ ppm $J = 2,3$ cps	$\delta = 4,72$ $J = 2,2$ cps

a- Pourcentage calculé sur la fraction de chlorhydrine recrystallisée et sur la fraction non recrystallisable acétylée.

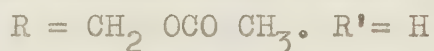
b- Pourcentage mesuré sur la solution brute dans DMSO par R.M.N.

- Pourcentages relatifs de chlorhydrines obtenues.
- Déplacement chimique δ et constante de couplage J du proton anomère

Tableau I

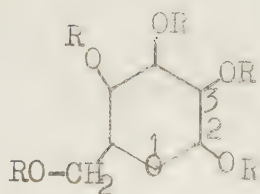
B- Etude de la configuration des produits :1)- Données R.M.N.

L'étude par R.M.N. des sucres et des dérivés acétylés (3,7,8) a montré que le proton anomère H_2 couplé avec le proton voisin donne un doublet entre 4 et 5 ppm dont la position delta et la constante de couplage varient suivant la position axiale ou équatoriale du proton anomère. Le proton équatorial résonne à des champs plus faibles que le proton axial. D'autre part, la constante J_{aa} est de l'ordre de 7 à 11 cps alors que J_{ee} et J_{ae} varient entre 1 et 3,5 cps. L'acétylation du groupement hydroxyle déplace le doublet du proton anomère vers les champs faibles entre 5 et 6 ppm. L'acétylation se réalise sans changement de configuration du carbone anomère, par suite nous avons fait l'étude sur les acétates plus stables et plus faciles à séparer que les chlorhydrines elles-mêmes pour



Le signal des protons du groupement méthyle de l'acétoxy est un singulet qui sort à des champs plus faibles quand l'acétoxy est axial (9-10). Cependant, cette règle souffre de nombreuses exceptions (9)(12).

Le déplacement chimique du proton anomère dépend de la position du substituant sur le carbone voisin comme le montre le tableau ci-dessous



R	$C_3 - O - R$ équatorial	$C_3 - O - R$ axial
Pyranose H	$\Delta = 0,60\text{ppm}$	$\Delta = 0,36\text{ppm}$
$OCO CH_3$ Pentaacétate	$\Delta = 0,58\text{ppm}$	$\Delta = 0,28\text{ppm}$

$$\Delta = \delta H_e - \delta H_a$$

différence entre le déplacement chimique du proton axial et équatorial .

D'autre part, les constantes de couplage pour le glucose et le mannose pentaacétylés et les déplacements chimiques des protons anomères pour les formes α et β sont donnés en comparant avec les résultats trouvés dans le cas du chloro-3 acétoxy-2 acétoxy méthyl-6 T.H.P. dans le tableau ci-dessous (9,5)

X	 I ea		 II ee		 I ae		 II aa	
OAc	α glucose		α Mannose		β Mannose		β glucose	
	δ ppm	Jcps	δ ppm	Jcps	δ ppm	Jcps	δ ppm	Jcps
	6,34	3,3	6,09	<1,5	5,93	1,1	5,76	6,8
Cl	5,94	3,2	5,78	≈ 1	5,53	1,8	5,37	8,2
THP								

Valeur comparée de J et δ du proton anomère pour
 - glucose et Mannose pentaacétylés
 - et chloro-3 Acétoxy-2 Acétoxy méthyl-6 THP

TABLEAU 2

Dans l'étude R.M.N. que nous avons faite, nous avons pris pour constante de couplage J l'écartement entre les deux pics du doublet. Cette approximation n'est valable que si le rapport $J/\delta \nu$ est inférieur à 0,1; $\delta \nu$ est la différence de fréquence mesurée en cps entre les signaux des deux protons couplés. Dans l'étude que nous faisons le déplacement chimique entre le proton H_2 anomère et le proton H_3 est toujours très grand (50 à 100 cycles) devant la constante de couplage et notre approximation reste toujours valable au premier ordre (11).

2)- Etude du chloro-3 hydroxy-2 T.H.P.

La valeur des constantes de couplage et le déplacement chimique trouvés pour les deux doublets du proton anomère dans le mélange des deux isomères en solution dans le CCl_4 ne nous permettaient pas d'attribuer une conformation, ni de définir l'isomère cis ou trans. Cette indétermination peut être levée en réalisant l'étude de l'influence des solvants sur l'anomérisation et sur la valeur des constantes de couplage des éventuels anomères formés.

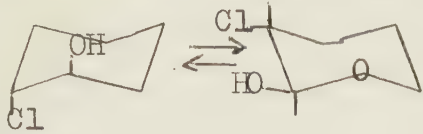
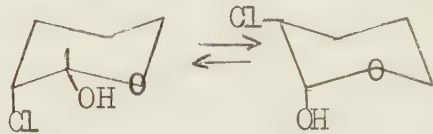
2a- Anomérisation dans le cas des sucres :

L'étude de l'anomérisation montre (4)(12) que pour le D-xylose et le D-glucose il y a 64 à 65 % d'isomère β à l'équilibre



β D-xylose $R = H$

α D-glucose $R = CH_2OH$

Solvant	 II ee Trans <u>II aa*</u>			 I ae <u>I ea*</u>		
	Jcps	δ ppm	%	Jcps	δ ppm	%
DMSO-D ₂ O (24h)	6,2	4,49	66 %	2,3	4,79	33
DMSO-H ⁺ (15m)	6,2	4,49	70	2,2	4,79	30
DMSO* ¹	5,4	4,49	100	-	-	0
C Cl ₄	5,2	4,75	40	2,3	5,02	60
Pyridine	5,6	5,05	32	2,3	5,35	68

1* Dans ce cas, le proton anomère donne un triplet

2* Nous avons souligné la forme la plus importante du proton anomère

La constante J cis vaut 2,2-2,3 cps.

Variation de la constante J, et du déplacement δ des deux isomères cis et Trans du chloro-3 hydroxy-2 THP

TABLEAU 3

Pour le D-lyxose et le D-mannose il y a 24 et 31 % d'isomère β à l'équilibre.



β D-Lyxose R = H

α D-Mannose R = CH₂OH

D'autre part, l'influence d'un solvant polaire (H₂O) favorise la position équatoriale de l'hydroxyle anomère. Par conséquent, dans un équilibre de conformères, l'eau aura tendance à favoriser la formation du conformère ayant l'hydroxyle anomère en position équatoriale. Par suite, la constante de couplage J aa doit varier dans un tel solvant.

2b- Etude de l'anomérisation du chloro-3 hydroxy-2 TEP

Les solvants utilisés ont été le DMSO, le DMSO + D₂O, le DMSO en milieu acide, le CCl₄ et la pyridine. Nous avons constaté qu'il y avait anomérisation de la chlorhydrine trans dans les 4 derniers cas et que d'autre part, la constante J aa augmente dans le solvant polaire (2e cas)

Nous donnons le tableau 3 récapitulatif des valeurs trouvées pour J et delta page 11.

1er CAS : DMSO

Le proton anomère est couplé avec le proton hydroxylique et donne un triplet tandis que le proton hydroxylique donne un doublet (13). Le spectre de la chlorhydrine cristallisée brute

Anomérisation

(Pf = 62°C) présente un seul triplet:

$$J = 5,4 \text{ cps } \delta = 4,49 \text{ ppm et un doublet } J = 5,4 \text{ cps } \delta = 6,54 \text{ ppm}$$

La chlorhydrine cristallise sous une seule forme.

2ème CAS : Par addition de D₂O à la solution de DMSO, on supprime le couplage avec le H Hydroxylique (qui s'échange avec D₂O et donne HOD), le proton anomère donne un doublet J = 5,4 cps tandis que le signal du proton hydroxylique disparaît. Après quelques minutes, il apparaît un deuxième doublet J = 2,3 cps δ = 4,79 correspondant au second isomère. Au bout de 24 heures et 17 jours plus tard, les mesures donnent :

- 66 % isomère trans J = 6,2 cps δ 4,49 ppm
- 33 % isomère cis J = 2,3 cps δ 4,79 ppm

La variation de la constante de couplage J_{aa} qui passe de 5,4 à 6,2 cps confirme la configuration trans de l'isomère de départ. L'équilibre est bien déplacé dans les solvants polaires vers la forme trans diaxiale I_{aa} la plus stable : l'atome de chlore et l'Hydroxyle anomère sont tous deux équatoriaux.

L'isomère qui apparaît est le dérivé cis; la constante de couplage J_{ae} est faible et ne varie pas. Le déplacement chimique des protons suit bien la règle énoncée plus haut = le proton axial (I_{aa}) résonne à des champs plus forts que le proton équatorial (I_{ea}).

3ème CAS : Dans le DMSO, après acidification (HCl) le triplet disparaît et donne un doublet, mais ici, l'apparition du deuxième doublet est très rapide et au bout de 15 mn on atteint le même taux d'anomérisation.

4ème CAS : Dans le CCl_4 et la pyridine: le spectre montre la présence de deux doublets, ce qui prouve que l'anomérisation est très rapide dans les solvants acides (CCl_4) et basiques (pyridine).

Le spectre du produit brut non cristallisé a été réalisé dans le DMSO : il montre la présence de deux doublets avec:

37 % cis
63 % trans.

Par suite, il est vraisemblable de penser que la forme cristallisée de la chlorhydrine est trans. A l'état solide l'équilibre des isomères est déplacé vers la forme la plus stable.

Le taux d'anomérisation de 66 % d'isomère trans avec le OH et le chlore en position équatoriale correspond bien à celui trouvé pour le β D-glucose et le β D-xylose où l'hydroxyle porté par le carbone 2 et l'hydroxyle anomère sont en position équatoriale.

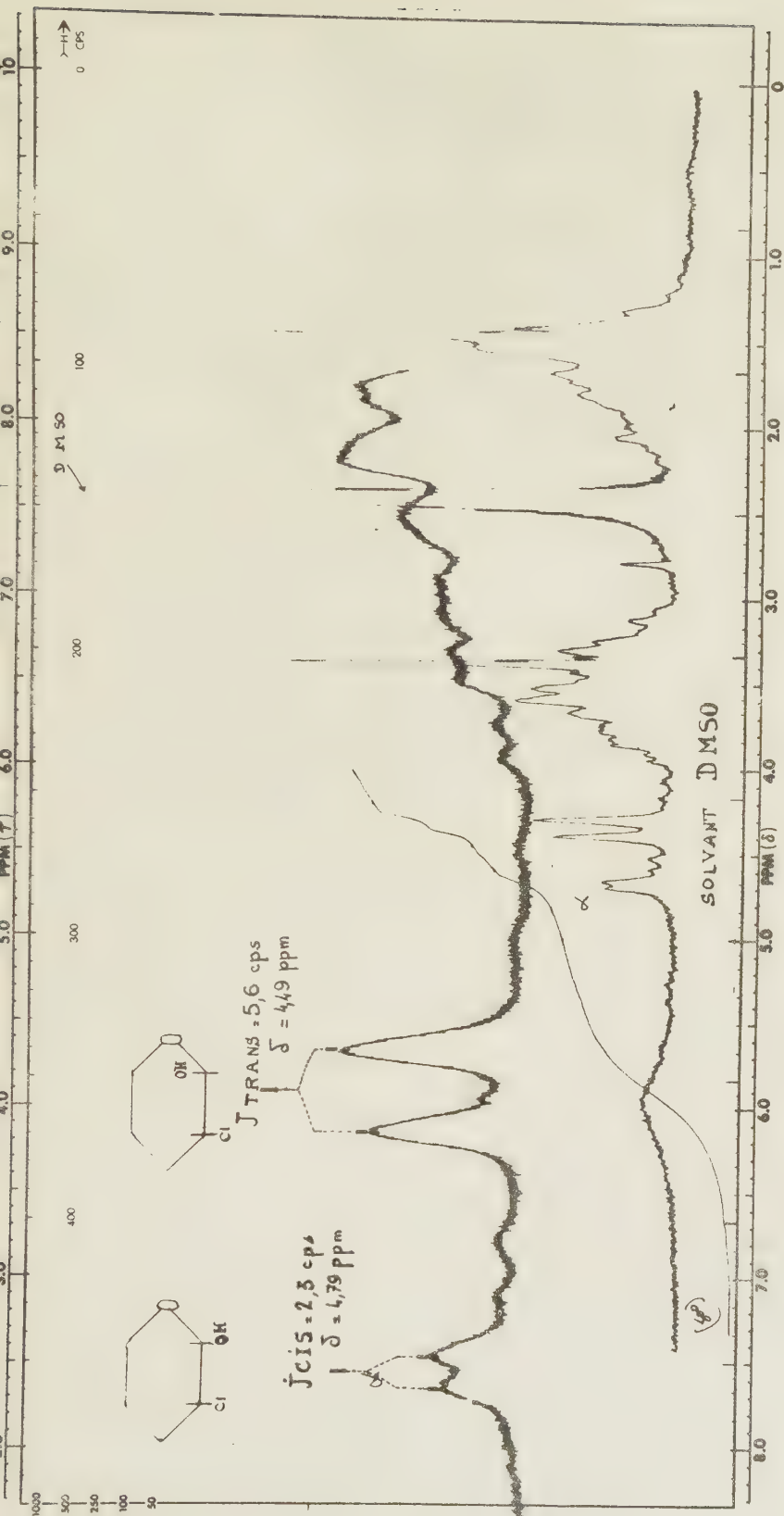
Dans le tétrachlorure, le taux d'isomère cis est plus fort (40 %) car l'effet anomère est plus important dans les solvants non polaires; par suite l'hydroxyle aura tendance à se mettre en position axiale. Le solvant contient toujours des traces d'acide HCl favorisant l'anomérisation.

2c- Chloro-3 Acétoxy-2 T.H.P.

L'acétylation de la chlorhydrine cristallisée donne un produit contenant :

95 % d'isomère <u>trans</u>	J = 4,6 cps	$\text{H}_{(2)}$ delta	5,73 ppm
5 % d'isomère <u>cis</u>	J = 2,2 cps	" "	6,05 ppm
		OAc	" 2,07 ppm

La faible valeur de la constante $J = 4,6$ cps montre que l'on doit avoir un équilibre entre les deux conformères trans I ee et I aa.



SPECTRE R.M.N. N° 2

Chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P.

Brut

3)- Etude du Diméthyl-6,6 Chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P.

3a- Nous avons substitué deux groupements méthyle en position 6 pour étudier par R.M.N. le multiplet du proton H_3 . Dans le cas précédent, nous ne pouvions pas analyser ce multiplet.

La chlorhydrine brute obtenue est étudiée par R.M.N. dans le DMSO, le mélange initial contient 80 % d'isomère trans $J = 7,4$ cps $\delta 4,72$ ppm, 20 % d'isomère cis $J = 2,0$ cps $\delta 4,50$ ppm.

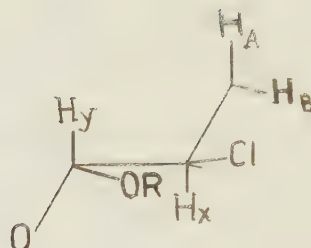
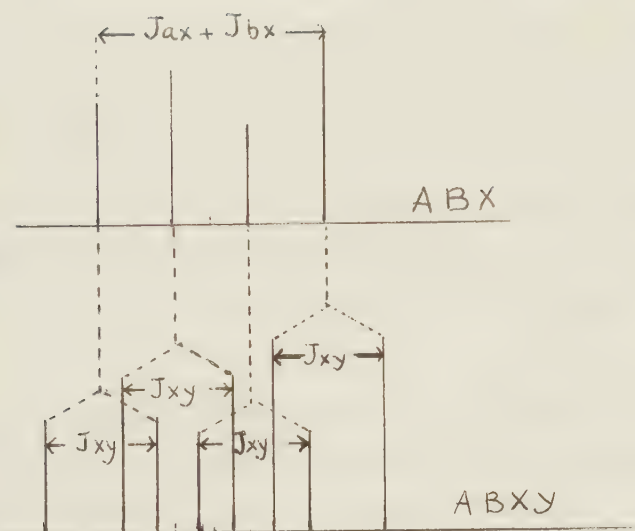
La valeur plus grande de la constante J montre que le pourcentage de forme diaxiale est plus important que dans le cas précédent. Nous n'avons pas réussi à isoler les produits par distillation, la chlorhydrine se dimerise très facilement. Nous avons isolé l'acétate correspondant à la forme trans avec un critère de pureté suffisant pour pouvoir analyser le spectre R.M.N. du produit.

3b- Diméthyl-6,6 Chloro-3 Acétoxy-2 T.H.P.

Le proton anomère donne un doublet $J = 6,2$ cps $\delta = 5,58$ ppm. La valeur de la constante de couplage permet de penser que le produit existe sous la forme trans diaxiale.

L'analyse du spectre a porté sur le proton 3. Nous avons ici un proton X couplé avec 3 autres voisins: système du type ABXY (A et B non couplés avec Y). Si le proton Y n'a aucune influence sur A et B nous devons retrouver la constante du doublet J_{xy} dans le multiplet X. Ce dernier se compose de 8 raies (voir schéma) qui sont distantes 2 à 2 de $J_{xy} = 6,2$ cps.

Le système simplifié reste un ABX avec 4 raies principales symétriques (11); l'écartement des deux raies externes donnent la valeur $J_{ax} + J_{bx} = 12,6$ cps.



Les constantes données dans la littérature (7,9) sont en accord avec cette valeur trouvée en supposant $J_{ax} = 9$ cps $J_{bx} = 3,6$ cps.

Nous pouvons donc conclure que l'atome de chlore et l'hydroxyle sont en position équatoriale dans la chlorhydrine de départ.

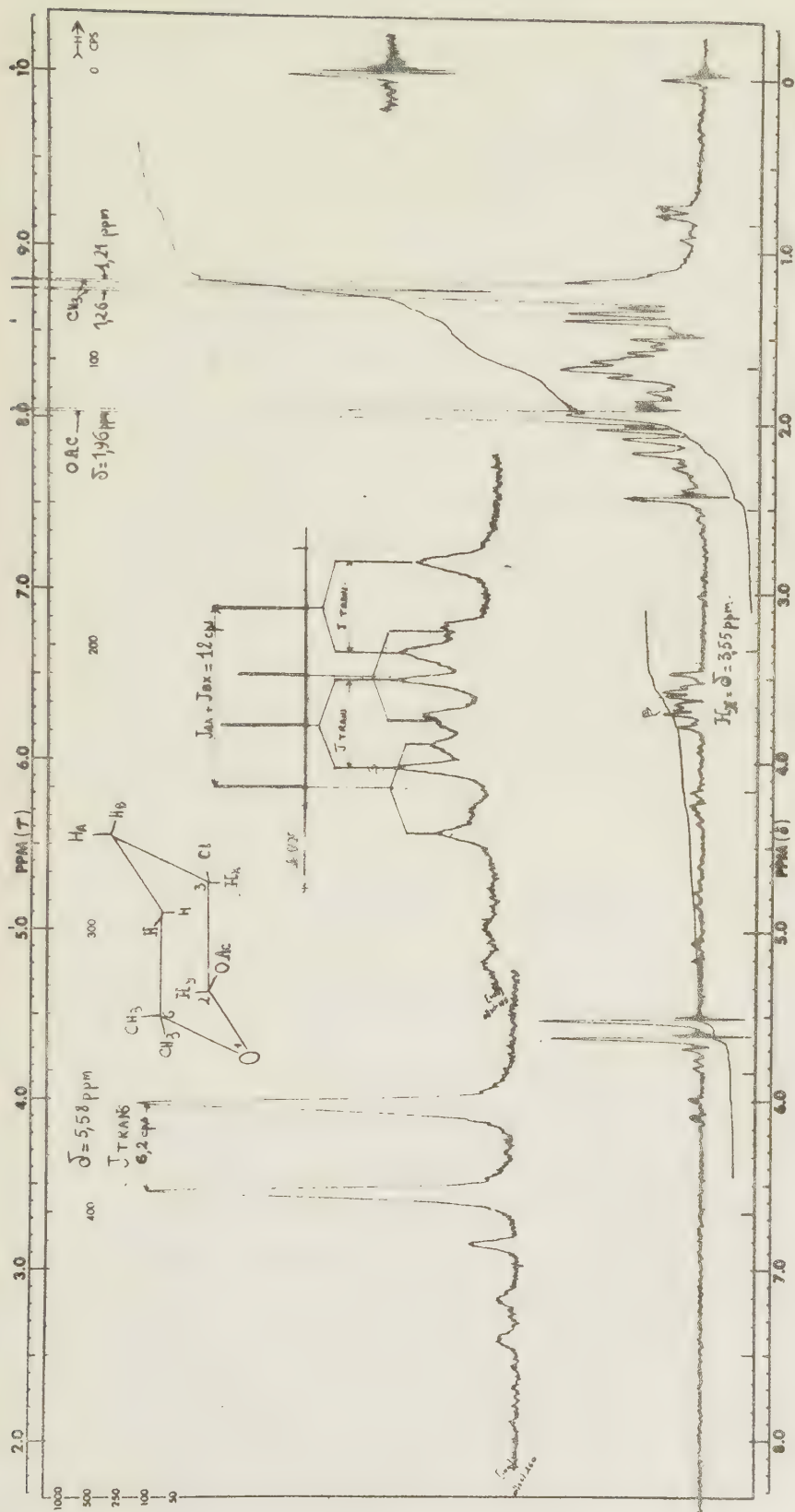
Le groupement méthyle de l'acétate donne un singulet $\delta = 1,96$ ppm.

4)- Acétoxy méthyl-6 Chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P.

4a- Etude de la chlorhydrine

Nous avons substitué le groupement $\text{CH}_2\text{-OCO-CH}_3$ en position 6 en espérant stabiliser la molécule et obtenir pour les 4 isomères des conformations stables.

Nous avons supposé que le substituant acétoxy méthyl reste en position équatoriale dans l'éther vinylique correspondant: la barrière de potentiel pour passer de l'une à l'autre forme doit être assez forte (voir schéma) (6)

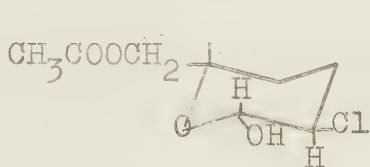


SPECTRE R.M.N. N°3

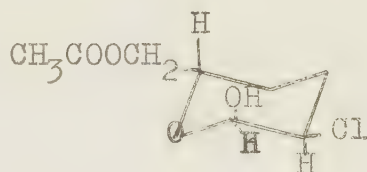


Par suite dans les produits obtenus, ce substituant sera en position équatoriale. D'autre part, la présence simultanée d'un groupement axial sur le carbone 6 et d'un groupe hydroxyle axial sur le carbone anomère est un facteur d'instabilité d'importance décisive (14).

Nous avons isolé sous forme cristallisée un mélange de deux isomères. Le spectre R.M.N. effectué dans la pyridine montre que ce sont les isomères :



II aa cis trans 57 %
J = 8cps delta 4,97ppm



I ea trans cis 43 %
J = 2,8cps delta 5,55 ppm

4b- Acétoxy méthyl-6 Chloro-3 Acétoxy-2 T.H.P.

La fraction non recristallisable a été acétylée. Par chromatographie en couche mince, nous avons pu montrer la présence de 4 isomères (cf. Tableau 2). La R.M.N. montre aussi la présence des 4 doublets pour les 4 protons anomères dans le mélange (Tableau n° 2).

La comparaison des constantes de couplage trouvées et du déplacement chimique (voir page 9) nous permettent d'attribuer les structures envisagées. La comparaison du signal du groupement CH_3CO du proton anomère dans les isomères II aa et I ea montre que ces deux groupements sont bien dans la position indiquée :

II aa J = 8,2 cps δ_{H} = 5,37ppm	I ea J=3cps δ_{H} =5,94ppm
AcO équatorial " = 2,04ppm	AcO axial " =2,06ppm

Ces deux isomères présentent la même structure que le D-glucose sur les carbones 2 et 3 du cycle pyranique.

La même comparaison pour les isomères II ee et I ae montre que ces deux signaux ne suivent pas la règle énoncée par R.U. LEMIEUX (9)

II ee		I ae	
J = 1 cps	δ_{H} = 5,78 ppm	J = 1,8 cps	δ_{H} = 5,53 ppm
AcO axial	" = 2,01 ppm	AcO équatorial	" = 2,08 ppm

Le déplacement anormal de l'acétoxy axial vers les champs forts est sans doute dû à la position axiale du chlorure.

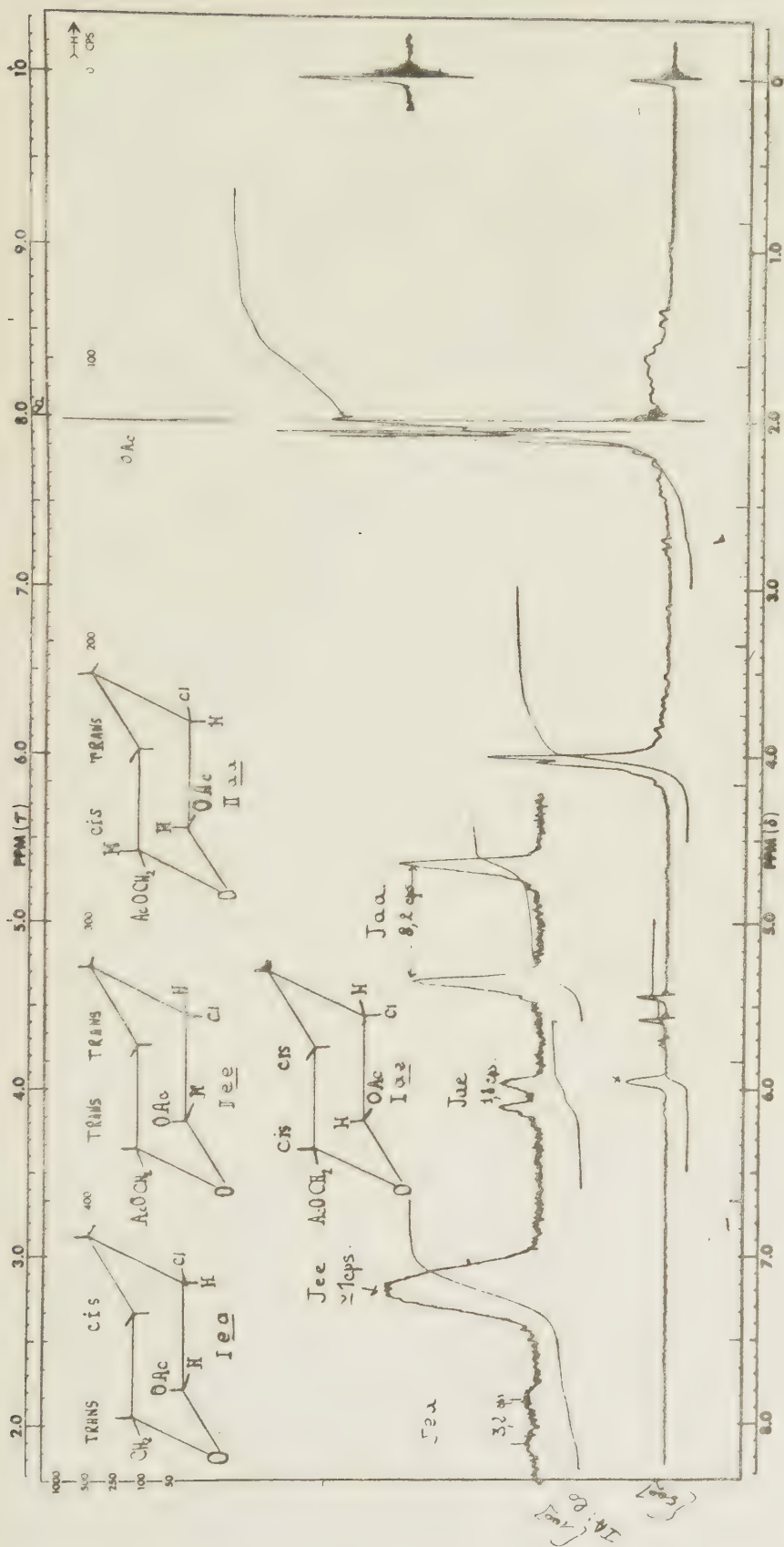
CONCLUSION

Le mécanisme de la chlorohydroxylation des éthers vinyliques suit donc le même mécanisme que la chlorométhoxylation puisque nous obtenons principalement les produits de structure II aa et II ee dans tous les cas.

La formation de produit de structure cis I ea est due essentiellement à l'anomérisation qui joue un rôle prépondérant quand les isomères ont la même configuration que le glucose sur les carbones 2 et 3 du cycle pyranique.

Pour l'isomère II ee ayant une configuration identique à celle du D-mannose, le taux d'isomérisation est beaucoup plus faible ($R = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$).

Le Chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P. obtenu sous forme cristallisée a bien une structure trans. Le mélange des produits bruts obtenu (isomère cis et trans) se transforme par cristallisation en produit trans.



SPECTRE R.M.N. N°4

La variation de la constante de couplage pour cet isomère montre qu'il n'a pas une conformation déterminée et qu'il existe un équilibre entre la conformation trans diéquatoriale et trans diaxiale.

Les solvants polaires favorisent la conformation trans diaxiale. L'acétate correspondant est également un équilibre entre les deux conformères.

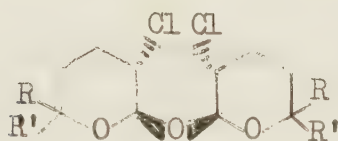
Dans les deux autres cas $R = R' = \text{CH}_3$ et $R = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ $R' = \text{H}$ les conformations sont stabilisées et nous trouvons pour les constantes de couplage les valeurs données par la littérature.

Il faut signaler dans ce dernier cas que le groupement acétoxy ne suit pas les règles observées en R.M.N. pour les isomères ayant un chlore axial.

Nous n'avons pas trouvé d'exemple dans la littérature où le chlore et l'acétoxy occupent ces mêmes positions.

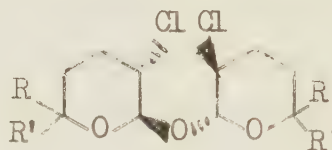
II)- ETUDE STRUCTURALE DES PRODUITS SECONDAIRES DE DIMERISATION

Parmi les structures stéréoisomères possibles du produit de dimérisation, la chromatographie en couche mince et l'étude R.M.N. montrent qu'il n'y a qu'un seul composé et qu'il répond à l'une ou l'autre des deux formules suivantes, correspondant aux diastéréoisomères de l'isomère trans-trans



ERYTHRO

(a) $R=R'=H$



THREO

(b) $R=R'=CH_3$

Les autres structures cis-cis et cis-trans sont éliminées par les données de R.M.N.

1)- Etude R.M.N.

a)- Solvant CCl_4

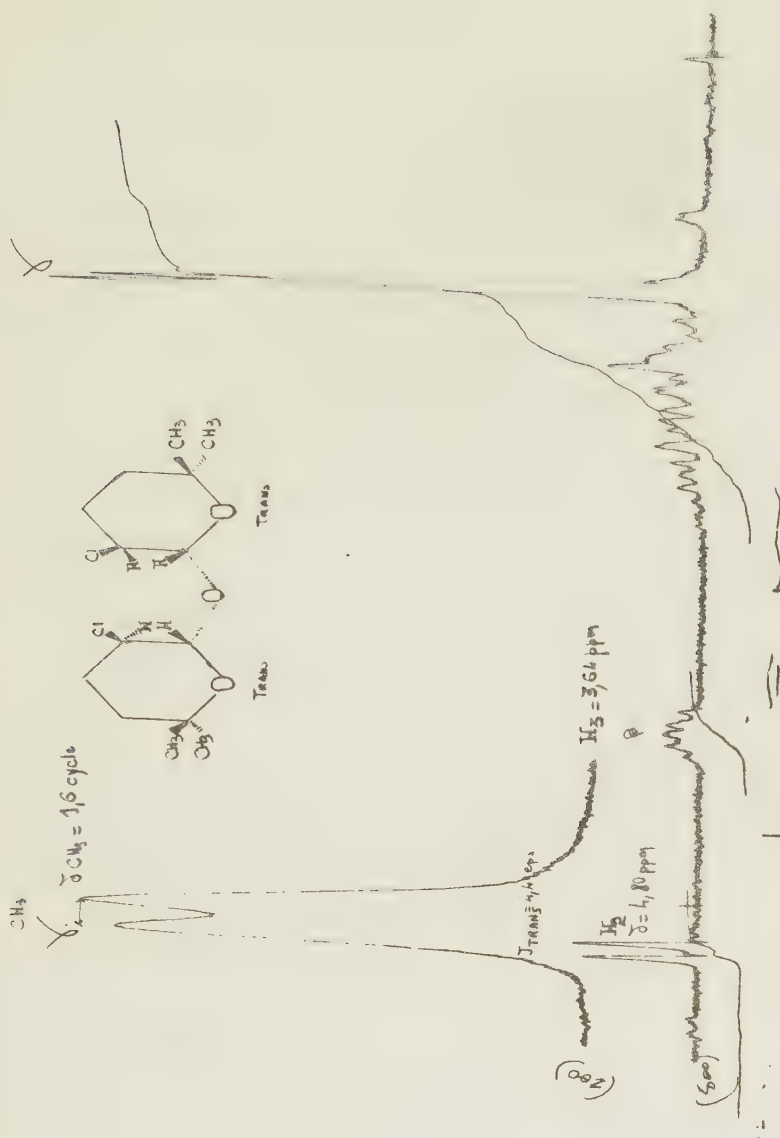
Le spectre de (a) ou (b) montre la présence d'un seul doublet anomère $J = 4,4$ cps.

Pour (b), les protons $H_{(3)}$ et $H_{(3')}$ donnent un multiplet (ABXY) résolu comme dans le paragraphe précédent $J_{xy} = 4,4$ cps et $J_{ax} + J_{bx} = 10,2$ cps. Cette dernière valeur permet de fixer une position préférentielle axiale pour les protons en 3 et 3'. Les 2 groupements CH_3 en-6 et 6' donnent 2 singulets séparés de 1,6 cps.

b)- Solvant pyridine

La constante J du doublet anomère de (a) ne varie pas $J = 4,4$ cps.

Pour (b), la constante J et la somme $J_{ax} + J_{bx}$ augmentent $J = 5,10$, $J_{ax} + J_{bx} = 11,5$ cps. L'écart des 2 singulets



SPECTRE R.M.N. N°5



des groupements CH_3 est de 2,9 cps.

Le proton anomère subit un déplacement de 0,1 ppm pour (a) et de 0,3 ppm pour (b) vers les champs faibles dans la pyridine.

L'effet de solvant n'a pas déplacé l'équilibre des 2 conformères trans trans diaxiaux et diéquatoriaux pour (a).

La variation plus nette de cet équilibre pour (b) s'explique par le fait que la forme trans trans diéquatoriale (protons) possède 3 substituants axiaux dont un porté par le carbone 2 et un groupement CH_3 porté par le carbone 6 ce qui est un facteur d'instabilité. La diminution de l'effet anomère due au solvant polaire déplace l'équilibre vers le conformère le plus stable ayant les 3 substituants équatoriaux voir schéma :

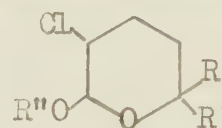


2)- Conclusion

Les chlorhydrines de départ ayant une structure trans, il est normal de trouver que les produits de dimérisation ont une conformation trans trans. La variation des constantes de couplage dans la pyridine pour (b) confirme la structure.

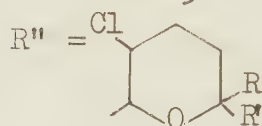
III)- COMPARAISON STRUCTURALE DES RESULTATS TROUVES POUR

$R=R'=H$ (a) et $R=R'=CH_3$ (b)



Nous pouvons comparer les produits de structure trans

$R'' = OH$
 $R'' = OCO CH_3$
 $* R'' = O CH_3$



* Préparé par R.U. LEMIEUX
et Col. (3)

$R''=OCH_3$ $R'=H$, $R=H$

R''	(a) $R=R'=H$		(b) $R=R'=CH_3$			
	J cps	$H_{(2)}$ δ ppm	Jcps	$H_{(2)}$ δ ppm	$J_{ax}+j_{bx}$ cps	$\delta^* CH_3$ cps
OH	5,2	4,75	7	4,70	15	-
OCOCH ₃	4,6	4,75	6,2	5,58	12	3,0
O CH ₃	4,0	4,43	5,0	4,31	11,2	1,6
	4,3	4,80	4,4	4,80	10,2	1,6

* δCH_3 représente l'écart en cps des 2 singulets correspondant aux Méthyl-6

Valeurs de J et δ du proton anomère

TABLEAU 4

La constante de couplage J trans est anormalement petite sauf pour le chloro-3 Hydroxy-2 diméthyl-6,6 T.H.P. et l'acétate correspondant. On peut donc conclure que les produits existent sous forme d'équilibre de conformère II aa et II ee.

Les faits sont mis en évidence parce que la constante J du doublet anomère et la somme des constantes de couplage du proton H₃ Jax + Jbx augmentent dans les solvants polaires DMSO - D₂O et pyridine.

Pour la série (b) quand la constante J et la somme (Jax + Jbx) augmentent les deux méthyl sont plus nettement différenciés et l'écart entre les deux singulets augmente. Cette variation est due au substituant R" pour un même solvant, nous avons vu dans le paragraphe précédent que la pyridine faisait varier les constantes J aa et Jax + Jbx ainsi que l'écart entre les deux singulets des 2 méthyl-6 du produit de dimérisation.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - PREPARATION DES ETHERS VINyliQUES CYCLIQUES

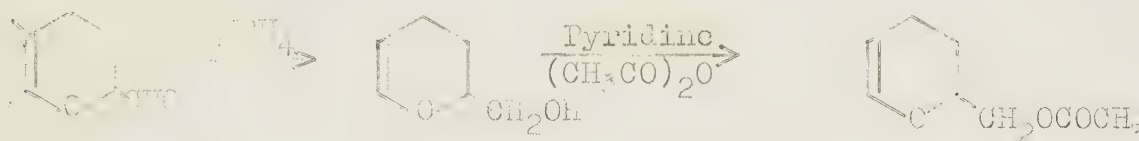


$R = R' = H$: Nous avons utilisé le dihydropyranne Prolabo.

$R = R' = CH_3$: Le produit est préparé par une synthèse, selon DIELS et ALDER de l'acroléine avec l'isobutène (15)

$R' = H, R = OC_2H_5$: Le produit est préparé par une synthèse, selon DIELS et ALDER de l'acroléine avec l'éther éthylvinyle (16)

$R' = H, R = CH_2 OCO CH_3$: Nous avons acétylé l'alcool correspondant obtenu par réduction du dimère de l'acroléine au moyen du borohydrure de potassium (17).



Produits	Tb	n_D^{25}	Rdt	C.P.V. analytique
$R = R' = CH_3$	$Eb_{760} = 114^\circ C$	1,4375	10%	Carbowax 20 M $t_R = 6mn$ $90^\circ C$
$R = OEt, R' = H$	$Eb_{13} = 43^\circ C$	1,4370	60%	Carbowax 20 M $t_R = 21mn$ $100^\circ C$
$R = CH_2 OCO CH_3$ $R' = H$	$Eb_{18} = 100^\circ C$	1,4560	50%	Apiezon L $t_R = 11mn$ $160^\circ C$

Constantes physiques des éthers vinyliques cycliques

TABEAU 5

Les produits analysés par chromatographie en phase vapeur analytique présentent un seul pic; les constantes trouvées sont en accord avec celles trouvées dans la littérature (15,16,17).

Spectre I.R.

Pour les trois produits nous trouvons les bandes

$$C = C \text{ à } 3055 \text{ et } 1650 \text{ cm}^{-1}$$

Pour $R = CH_2 \text{ OCO } CH_3$ $R' = H$ $C = O$ à 1720 cm^{-1}
 $OCO CH_3$ à 1223 cm^{-1}

Spectre R.M.N.

En solution CCl_4 . Pour les trois produits, les deux protons éthyléniques donnent des signaux caractéristiques.

Le proton H_2 donne deux triplets par couplage avec le proton H_3 $J H_2-H_3 = 6$ cps puis avec les deux protons H_4 , $J H_2-H_4 = 1,6-1,7$ cps. Le proton en 3 donne aussi deux triplets mais les deux raies intérieures sont confondues: le multiplet présente 5 Raies le plus souvent.

Les constantes $J H_3 H_4$ sont de l'ordre de : 3 cps.

Produits	H_2 (2t)			H_3 (m)		
	δ ppm	$J H_2 H_3$	$J H_2 H_4$	δ ppm	$J H_3 H_4$	
$R = R' = CH_3$	6,00	6,0	1,7	4,35	3,4	
$R' = H$ $R' = OEt$	6,17	6,0	1,7	4,64	3	
$R' = H$ $R = CH_2 \text{ OCO } CH_3$	6,29	6,0	1,7	4,62	3	

Déplacement chimique et constante de couplage pour les protons H_2-H_3 des éthers vinyliques cycliques.

TABLEAU 6

II - PREPARATION DES CHLORHYDRINES ET ETUL PAR R.M.N.

1)- Mode opératoire général :

Nous avons utilisé la méthode décrite par J. COLONGE et L. CUMET (18) et reprise par J.C. SOULA et G. DESJOTES (19b).

On mélange 150 g de phosphate monopotassique (1,1 mole) et 200 cc d'eau dans un ballon tricol avec agitation centrale; on maintient la température entre 0 et 5°C par un bain glace sel. On fait tomber goutte à goutte l'éther* d'une part et la solution d'eau de javel commerciale (47-50° chlorométrique) d'autre part, en agitant. L'addition dure deux heures; on maintient l'agitation pendant deux heures. On filtre le phosphate sur buchner, on reprend les ^{coques} aqueuses à l'éther, lave le précipité à l'éther. La solution étherée est lavée à la saumure jusqu'à neutralité puis séchée sur $\text{SO}_4 \text{Na}_2$; le solvant est chassé, la chlorhydrine donne une huile qui cristallise plus ou moins vite. On filtre et on recristallise.

Tableau des rendements en produit brut

Produit	Ether vinylique	Produit brut obtenu	Rdt
$R = R' = H$	42 g 0,5 Mole	42 g	62 % (a)
$R = R' = \text{CH}_3$	21 g (0,2 M)	27,4 g	83 % (b)
$R = \text{OEt } R' = H$	59 g (0,46 M)	16 g	9 % (c)
$R = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3 R' = H$	9,3 g (0,06 M)	8 g	66 % (d)

TABLEAU 7

* éther vinylique cyclique

2)- Obtention des chlorhydrines sous forme cristallisée et purification.

a/- $R = R' = H$

Par évaporation de l'éther sous vide, la chlorhydrine cristallise. On filtre et on obtient le dérivé trans pur Pf-62°C.

On recristallise dans l'éther de pétrole ou hexane Pf-62°C en accord avec la littérature (19)

Obtention du chloro-3(dinitro-3,5 benzoxy)-2 THP.

$C_{12}H_{17}N_2Cl$ Pf = 117-118°C (alcool)

N % Cal. 8,47 N % tr. 8,39

b/- $R = R' = CH_3$

La chlorhydrine n'a pu être isolée, elle ne cristallise pas au bout de 10 jours au frigidaire à 0°C.

Par distillation, sous 0,5 mm de pression d'azote, on récupère le dimère (voir partie N° IV).

Par C.C.M. sur Kieselgel on sépare le produit le plus important, mais la chlorhydrine obtenue contient une impureté de nature cétonique de même Rf comme le montre le spectre I.R. du produit.

Séparation : Kieselgel-Eluent: Hexane-Acétate d'éthyle (20-5) Rf = 0,25 Révélateur réactif de Schiff et H_2SO_4 .

Par désacétylation de l'acétate correspondant dans le méthanol en présence de $Ba(OCH_3)_2$ (20) nous obtenons les deux isomères cis et trans du méthoxy-2 chloro-3 diméthyl-6,6 T.H.P. (voir partie IV) et très peu de chlorhydrine comme nous le constatons sur plaque comme précédemment.

Kieselgel Eluant: Hexane-Acétate d'éthyle (20-5) Révélateur H_2SO_4 .

Rf = 0,25	chlorhydrine	trace.
Rf = 0,60	acétate	rien .
Rf = 0,75	} méthoxy cis + trans	2 taches
Rf = 0,80		

c/- R = OC_2H_5 R' = H.

Le rendement en produit brut est déjà très faible, par distillation sous 0,5 mm de pression d'azote, on obtient un produit qui noircit rapidement et se polymérise, il est insoluble dans CCl_4 et dans DMSO.

d/- R = $\text{CH}_2\text{OCO CH}_3$ R' = H

Le produit cristallise partiellement par filtration du produit visqueux, on obtient 2 g de cristaux blancs F = 86°-87°C. On recristallise dans CCl_4 .

Analyse :	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Cl}$	Cal. %: C 45,87	Tr.: 45,61
		" : H 6,25	Tr.: 6,38

Spectre I.R.

C - H 2930 cm^{-1}

C = O 1730 cm^{-1}

(effectué sur pastille K Br) C-O-C 1000-1100 cm^{-1}

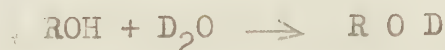
O H 3450 cm^{-1}

3)- Résultats expérimentaux relatifs à l'anomérisation du Chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P.

Nous sommes partis d'une solution contenant 0,30 g de chlorhydrine et 0,5 g de DMSO d_4 . Le spectre R.M.N. présentait un triplet à $\delta = 4,4\delta$ (proton anomère) qui devient un doublet par addition de D_2O , $J = 5,4$ cps.

Au bout de quelques minutes, il apparaît un second doublet à $\delta = 4,79$ $J = 2,3$ cps dû à l'anomérisation par

par D_2O . Le signal dû au OH disparaît aussi. Il apparaît sous forme de singulet à $\delta = 4,40$ au bout de 24 heures (intensité 1 proton).



On mesure le pourcentage du second isomère qui apparaît au cours du temps. 24 heures plus tard, l'équilibre est atteint et ne change pas au bout de 17 jours.

Temps	% Cis apparu	J = cis $\pm 0,1$	J = Trans $\pm 0,1$
t = 0	- 0	-	5,4
t = 2 mn	9,5	2,2	5,4
t = 10 mn	13,6	2,2	5,7
t = 20 mn	18,6	2,2	-
t = 40 mn	20,6	2,2	
t = 60 mn	23	2,2	6,1
au bout 24 h.	32,8	2,2	6,2
au bout 17 jours	33	2,2	6,2

Les résultats relatifs à l'étude dans différents solvants ont été communiqués dans le Tableau N°3.

Le spectre R.M.N. est beaucoup trop compliqué pour qu'on puisse analyser les multiplets dans les autres régions.

Dans la pyridine on peut distinguer le multiplet dû au proton en 3.

Nous donnons les déplacements dans ce cas.

delta			intensité
H ₂	cis ...	5,35	0,32
	trans...	5,05	0,68
H ₃		3,55 ± 0,25	1
H ₄ H ₅		1,3 à 2,6 ppm	4
H ₆		4,10 ± 0,2	2

Le proton hydroxylique est très déplacé vers les champs faibles et sort en même temps que les signaux de la pyridine.

4)- Etude par R.M.N. dans le cas du Chloro-3 Hydroxy-2 diméthyl-66 THP.

Le spectre R.M.N. effectué sur le produit brut mis en solution dans le DMSO, puis DMSO -D₂O montre le pourcentage des deux isomères obtenus. Le proton Hydroxylique donne un singulet à 4,10 ppm d'intensité 1,5, ce qui prouve que le mélange contient un troisième produit.

Le spectre R.M.N. effectué sur la fraction distillée E₁ 1,5 = 90-92°C ne montre plus la présence que d'un seul isomère trans (CCl₄, TMS). Le produit ne présente pas un critère de pureté suffisant pour donner une analyse détaillée du spectre.

Proton	CCl ₄	DMSO - D ₂ O
H ₂	J = 7 cps (d) δ = 4,70 ppm	<u>trans</u> J=7,4 cps 80%(d) <u>cis</u> J=2 cps 20% δ=4,55ppm δ=4,72 ppm
H ₃	δ = 3,55±0,25ppm(m) J _{ax} +J _{bx} = 15cps	δ = 3,50 ± 0,25 ppm (m)
CH ₃	δ = 1,25 ppm	δ = 1,20 ppm

La valeur trouvée pour la somme J_{ax} + J_{bx} est de 15 cps.

Nous remarquons que la constante J du dérivé trans augmente quand on passe du CCl_4 au mélange $\text{DMSO}-\text{D}_2\text{O}$. La configuration de la chlorhydrine est bien trans diaxiale pour les protons, l'atome de Cl et l'hydroxyle sont équatoriaux.

5)- Spectre R.M.N. du Chloro-3 Hydroxy-2(Acétoxy méthyl)-6 T.H.P.

Le produit cristallisé obtenu est mis en solution dans la pyridine (insoluble dans CCl_4). Les déplacements pour le mélange des deux isomères obtenus sont les suivants :

Proton	II aa	I ea
H_2	$\delta = 5,00 \text{ ppm}$ (d) $J = 8 \text{ cps}$ 57 %	$\delta = 5,55 \text{ ppm}$ (d) $J = 2,8 \text{ cps}$ 43 %
$\text{CH}_2(6)$	$\delta = 4,20 \pm 0,1$ (m)	$\delta = 4,20 \text{ ppm} \pm 0,1$ (m)
$\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$	$\delta = 2,01$ (s)	$\delta = 1,99$ (s)

L'attribution de la structure est basée sur le fait que le déplacement entre les deux doublets du proton anomère est voisin de 0,55 ppm; ce qui montre (8) que le substituant sur le carbone 2 est en position équatoriale. La constante de couplage voisine de 3 cps est conforme à une structure I ea, les autres constantes étant plus petites.

III - ACÉTYLATION DES CHLORHYDRINES DU T.H.P.

1)- Mode général opératoire :

Nous avons utilisé la méthode décrite par HURD et KELSO (20)

On place la chlorhydrine dans un mélange équimoléculaire acétylant contenant la pyridine et l'anhydride acétique (environ 50 % en excès). On laisse à température ambiante pendant au moins 48 heures et on reprend par l'eau, neutralise au CO_2Na_2 . On reprend la couche huileuse à l'éther, on lave la solution étherée à l'eau pour éliminer la pyridine au maximum. On sèche sur SO_4Na_2 évapore le solvant et distille sous pression réduite.

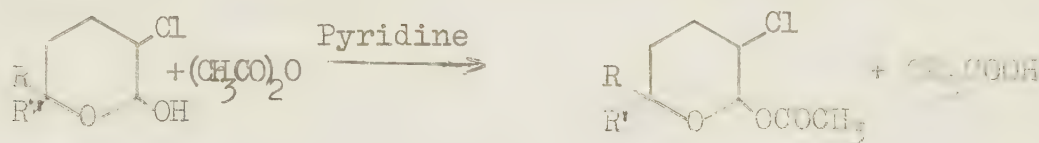


Tableau des rendements en produit acétylé, constantes physiques

Produit	Rdt	Eb	n_D^{25}
$\text{R} = \text{R}' = \text{H}$	70 % - 75 %	$\text{Eb}_{1,5\text{mm}} = 73 - 74^\circ\text{C}$	1,4560
$\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$	46 %	$\text{Eb}_{2\text{mm}} = 96^\circ\text{C}$	1,4580
$\text{R} = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ $\text{R}' = \text{H}$	74 %	$\text{Eb}_{1\text{mm}} = 135^\circ\text{C}$	1,4642

TABLEAU 8

- Etude des acétates

2) - R = R' = H, Chloro-3 Acétoxy-2 THP (trans) $C_7H_{11}O_3Cl$

Analyse	= Cal.:	%C	47,06	Tr: C	47,21
		H	6,20	H	6,22

C.P.V. = Carbowax 1 pic 13 mm 150°C
Aplezon 1 pic

C.C.M. = Kieselgel, Eluant = Hexane-Ac OEt (21-4)
Rf = 0,35

Spectre I.R. = C = O à 1750-1770 cm^{-1}
 O-CO-CH₃ à 1225 cm^{-1}
 C-OC à 900-1100 cm^{-1}

Spectre R.M.N. ne présente comme caractéristique que le doublet du protonanomère et le singulet de l'acétoxy $\delta = 2,07\text{ppm}$ (voir Tableau N° 4)

3)- R = CH₂-C(=O)-CH₃ R' = H Chloro-3 Acétoxy-2 Acétoxy méthyl -6 THP

La fraction distillée correspondait à un mélange de 4 isomères que nous avons mis en évidence par C.C.M.

Spectre I.R.

Le spectre I.R. du mélange des 4 isomères montre

C = O	à	1750 cm^{-1}
OCO CH ₃	à	1225 cm^{-1}
C-O-C	à	1000-1100 cm^{-1}

C.C.M. Kieselgel, Eluant: Hexane-Ether-Méthanol (10-10-1)
Révélateur: H_2SO_4
Nous voyons trois taches principales

Rf = 0,56	) pratiquement pas séparées	I	ea	trans	-	cis
Rf = 0,54		II	aa	cis	-	trans
Rf = 0,49		II	ee	trans	-	trans
Rf = 0,38		I	ae	cis	-	cis

Le spectre R.M.N. du mélange présente 4 signaux proportionnels au pourcentage des isomères

I ea	II ee	I ae	II aa
6 %	49 %	9 %	35 %

Séparation :

Par séparation sur colonne de silice (éluant : hexane, Ether, Méthanol, 10-10-1), nous avons fait trois fractions enrichies en chacun des isomères en partant de 900 mg :

La première contient les isomères :	I ea	II aa	II ee	100mg
	12 %	58 %	30 %	
La seconde contient les isomères :	II aa	II ee		150mg
	21 %	79 %		
La troisième contient les isomères :	II ee	I ae		56mg
	30 %	70 %		

Les spectres R.M.N. des diverses fractions notamment la dernière nous a permis de situer le δ du signal $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$ voir Tableau 2 et partie théorique .

4)- R' = CH₃ Trans Chloro-3 acétoxy-2 diméthyl-6,6 T.H.F.

Analyse : C₉ H₁₅ O₃ Cl . Cal C% 52,28 Tr : 52,16
M = 206,67 H% 7,32 7,27

C.C.M. : Kieselgel, Eluant: Hexane-Acétate d'éthyle(21-4)
Révélateur H₂ SO₄ Rf = 0,61 une tache.

C.P.V. Versamid 900 T = 128°C temps de rétention 2 minutes
un pic

Spectre I.R.

C = O 1750 cm⁻¹
OCO CH₃ 1225 cm⁻¹
C-O-C 1050-1000 cm⁻¹

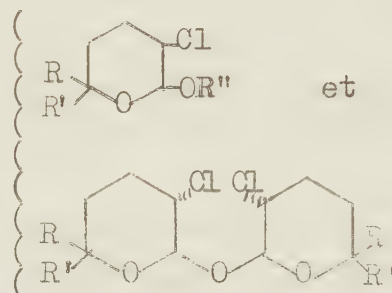
Spectre R.M.N.

Celui-ci a été décrit partiellement dans la partie théorique. Nous donnons les caractéristiques principales du spectre, Tableau 4.

Les deux Méthyles donnent deux singulets différents d'égale importance.

delta CH ₃ (2 s)	1,21 ppm et 1,26 ppm
delta H ₂ (d)	5,58 ppm J = 6,2 cps
delta H ₃ (m)	3,55 ppm
delta CH ₃ -CO(s)	1,95 ppm

IV - ETUDE DES DERIVES DU TYPE :



1) - R' = Chloro-3 tétrahydro pyrannyloxy .

Ces produits sont obtenus par distillation des chlorhydrines dans les fractions lourdes qui cristallisent.

a) - R = R' = H (Chloro-3 Tétrahydropyrannyloxy)-2 Chloro-3 T.H.P.

obtenu en rectifiant la fraction Eb_{1,5} = 128°C

F = 107° (alcool) en accord avec la littérature ()

C.C.M.: Kieselgel, Eluant: Hexane-acétate d'éthyle (100-55)

Rf = 0,83

Spectre R.M.N. (solvant pyridine)

Le proton H₂ donne un doublet 4,90-4,91 ppm

J = 4,3 cps

Les protons H₃ et H₆ donnent un massif entre 3,20 et 4 ppm.

Les protons H_4 H_5 donnent un massif entre 1,10 et 2,20 ppm

b)- $R = R' = CH_3$

(Chloro-3 Diméthyl-6,6 Tétrahydropyrannyloxy)-2

Chloro-3 Diméthyl-6,6 tétrahydropyranne. $C_{14}H_{24}O_3Cl_2$

Obtenu en rectifiant la fraction $Eb_{1,5} = 135^\circ C$

$F = 93^\circ C$ (hexane)

Analyse: Cal %	C : 54,02	Tr %	54,21
	H : 7,77		7,65

C.C.M. : Kieselgel, Eluant: Hexane-Acétate d'éthyle
(21-4) $R_f = 0,73$

Spectre I.R. (pastille KBr) CH_3 2970 cm^{-1}
 $C-O-C$ $950-1100\text{ cm}^{-1}$

On constate la disparition de la bande OH.

Spectre R.M.N. (solvant pyridine)

Le proton H_2 donne un doublet 5,10ppm $J = 5,1\text{ cps}$

Le proton H_3 " "multiplet 3,80ppm $J = 5,1\text{ cps}$
et $J_{ax} + J_{bx} = 11\text{ cps}$

Les deux groupements méthyles donnent deux singulets à 1,17 ppm et 1,20 ppm.

Les protons H_4 H_5 donnent un multiplet entre 1,5 et 2,2 ppm

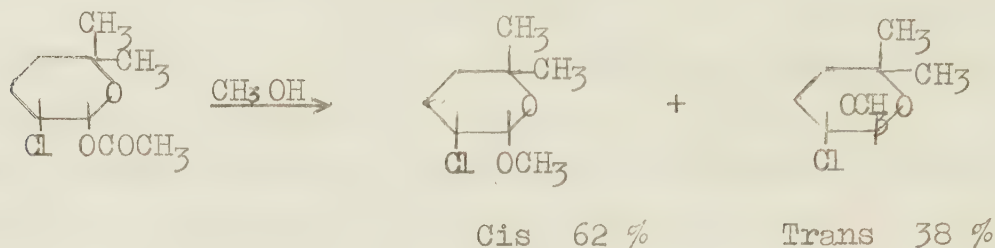
L'analyse des spectres est donnée dans la partie théorique page 20 et ces deux produits ont une structure trans-trans.

2)- $R'' = OCH_3$ $R = R' = CH_3$

Chloro-3 Méthoxy-2 Diméthyl-6,6 T.H.P.

Obtenu par désacétylation de la chlorhydrine en milieu basique

en présence de méthanol selon la méthode de PURD et KELSO (20)



Réactifs: acétoxy-2 diméthyl-6,6 chloro-3 T.H.P. 1 g
 méthanol anhydre 5 ml
 solution de méthylate de baryum 0,1 ml

Au bout de 48 heures, la solution méthanolique chromatographiée montre la présence des deux isomères. Rdt 80 %.
 Après évaporation du solvant, on sépare les deux isomères sur une colonne de carbowax 20 M à 170°C.

Analyse : $C_8 H_{15} O_2 Cl$ $M = 178,656$
 Cal % C : 53,78 Tr. % 53,70
 H : 8,46 8,50

Isomère trans $n_D^{25} = 1,4500$ $t_R = 9$ mn carbowax 20 M 170°C
 " cis " $= 1,4550$ $t_R = 10$ mn " " "

Spectre I.R.

Ils sont identiques dans la région de 2000 à 4500 cm^{-1} et ne présentent plus de bande OH.

Les différences se trouvent dans la région de 800 à 1200 cm^{-1} correspondant au x vibrations C-O-C.

Spectre R.M.N. (solvant CCl_4)

Isomère trans:

Le spectre présente de fortes analogies avec celui du dimère. La constante de couplage pour le doublet anomère de 5 cps nous a permis d'attribuer la structure trans. Pour les autres

valeurs voir Tableau 9 .

Isomère cis :

Le doublet anomère présente une constante de couplage de 3 cps. Ce spectre présente quelques anomalies :

Le proton anomère cis résonne à 4,39 ppm alors que le proton anomère trans résonne à 4,31 ppm, les deux protons ont même déplacement chimique alors que l'on devrait attendre une différence de 0,2 à 0,3 ppm. Le méthoxy cis donne un singulet à 3,30 ppm (OCH_3 axial).

Le méthoxy trans " " " à 3,27 ppm (OCH_3 équatorial).

Dans les chlorométhoxy étudiés par R.U. LEMIEUX , le méthoxy équatorial résonne toujours à des champs plus faibles que le méthoxy axial. Nous voyons ici que les signaux sont inversés.

Les deux méthyl-6 sont très nettement différenciés de 0,18 ppm.

BARKER (10) examine un composé ayant aussi deux méthyl en position 6 et constate la même anomalie pour les deux isomères. Il attribue cette différenciation à l'influence d'un groupement méthoxy en position 5. Dans les deux isomères qu'il étudie, le méthoxy anomère est en position équatoriale.

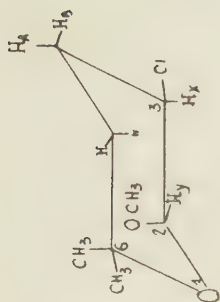
Dans notre cas, le méthoxy axial cis a une influence plus grande sur le méthyl axial ce qui explique la différence très grande des deux déplacements chimiques.

Proton	Nbre	cis	trans
H ₂ (d)	1	4,39 ppm J = 3 cps	4,31 ppm J = 5 cps
H ₃ (m)	1	3,75 ppm J = 3 cps J _{ax} + J _{bx} = 14,8 "	3,75 ppm J = 5 cps J _{ax} + J _{bx} = 11,2 "
H ₄ H ₅ (m)	4	vers 1,7 ppm	vers 1,7 ppm
CH ₃ (s)	3	1,12 ppm	1,21 ppm
CH ₃ (s)	3	1,30 ppm	1,23 ppm
OCH ₃ (s)	3	3,30 ppm	3,27 ppm

Déplacements chimiques et valeurs de J pour le
Chloro-3 Méthoxy-2 Diméthyl-6,6 THP

TABLEAU 9

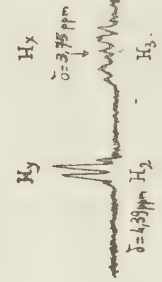
7



$$J_{OCH_3} = 3 \text{ cps}$$



$\delta = 3.30 \text{ ppm}$



$\delta = 3.75 \text{ ppm}$

$\delta = 4.33 \text{ ppm}$

$\delta = 3.30 - 3.42 \text{ ppm}$



SPECTRE R.M.N. N°6

DEUXIEME PARTIE

ACTION DES AGENTS NUCLEOPHILES SUR LE
CHLORO-3 HYDROXY-2 T.H.P.

CHAPITRE I

ACTION DES AMINES SECONDAIRES ET DE L'ANILINE SUR LE CHLORO-3 HYDROXY-2 T.H.P.

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION :

Les substitutions nucléophiles sur le Chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P. n'ont été que partiellement étudiées. Certains réactifs tels que soude, alcoolates, hydrazines substituées (21) amines primaires (22) et secondaires (19) organo-magnésiens mixtes ont été mis en réaction avec cette chlorhydrine, et les premiers résultats obtenus montrent la complexité des mécanismes réactionnels envisagés. Les réactifs nucléophiles peuvent en effet , donner lieu à :

- une substitution nucléophile directe sur le carbone porteur de l'halogène selon GEREC'S (21) d'après le schéma 1 conduisant aux Alcoxy-3 Hydroxy-2 T.H.P.

- une addition nucléophile sur le groupement carbonyle de la forme tautomère du chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P. selon J.C. SOULA et G. DESCOTES (19) selon 2 .



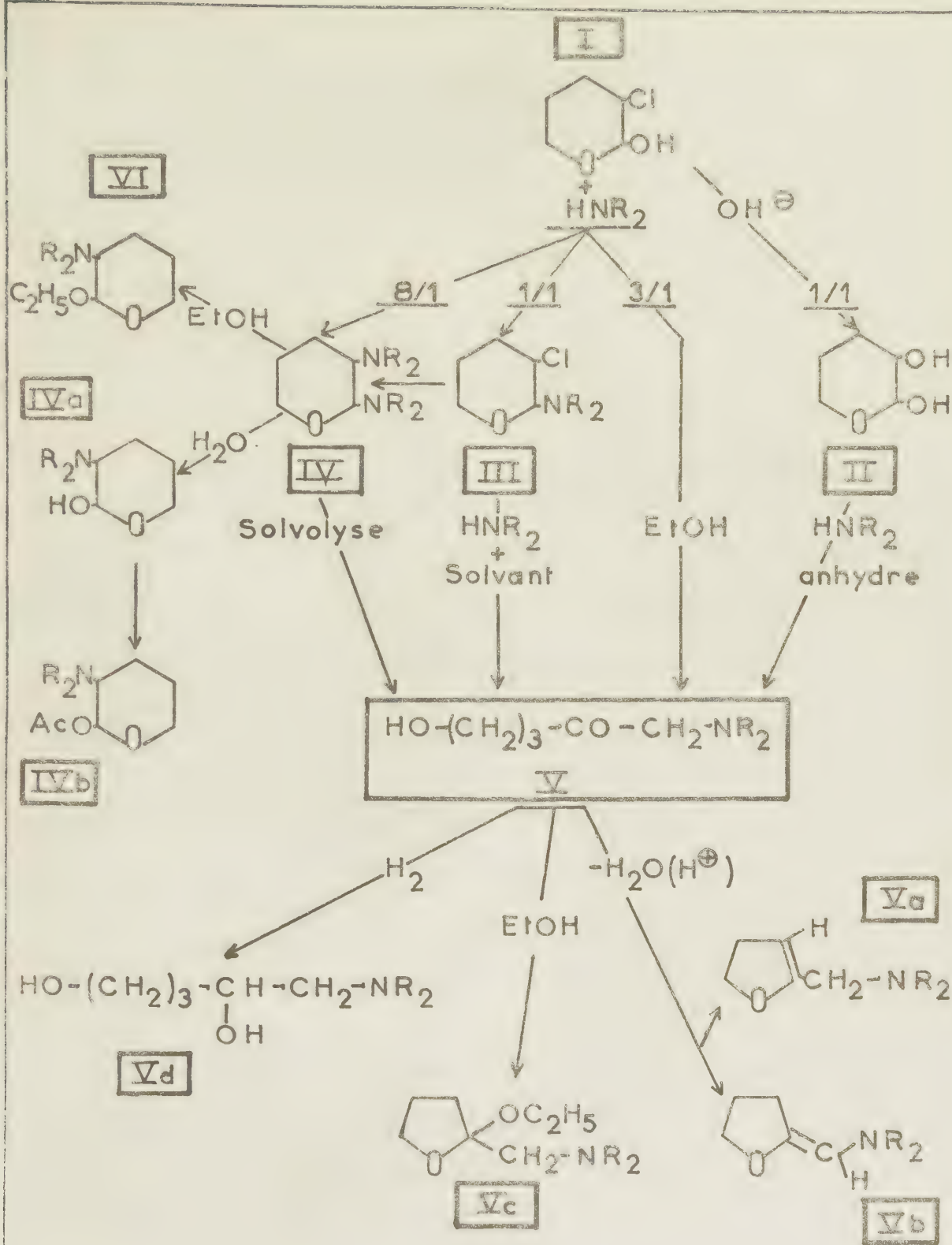


Tableau récapitulatif..

Dans le cas des organo-magnésiens mixtes et des amines secondaires (19) cette addition serait suivie d'une transposition en aminocétone susceptible de réagir elle-même avec un excès de $B^{\ominus}$.



Une étude en cours dans nos laboratoires semble montrer la validité du processus direct 2 puisque les alcoolates et le phénate conduisent aux Alcoxy-2 et Phénoxy-2 Hydroxy-3 T.H.P. (23).

Notre étude réalisée avec les amines montre l'influence des conditions expérimentales et en particulier des solvants au cours des différentes étapes réactionnelles. La diversité des produits obtenus d'après le tableau récapitulatif, nous oblige à donner succinctement un aperçu bibliographique de l'action des amines sur les différentes fonctions analogues, à savoir :

- Chlorhydrines et aldéhydes α halogénés
- Epoxyethers
- Aziridines et amines β halogénées
- Tétrahydropyrannols et sucres

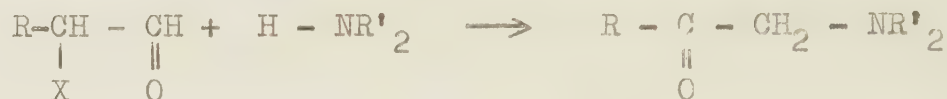
I - BIBLIOGRAPHIE

1)- Chlorhydrines et aldéhydes α halogénés

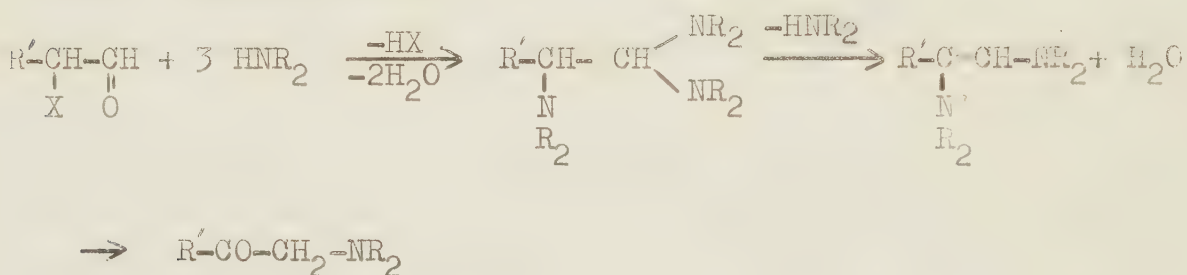
Dans le cas des chlorhydrines aliphatiques, la substitution se fait sur le carbone portant l'atome de chlore :



Pour les aldéhydes α -halogénés, KIRBYMAN a montré que l'action des amines secondaires conduisait à des aminocétones (24)



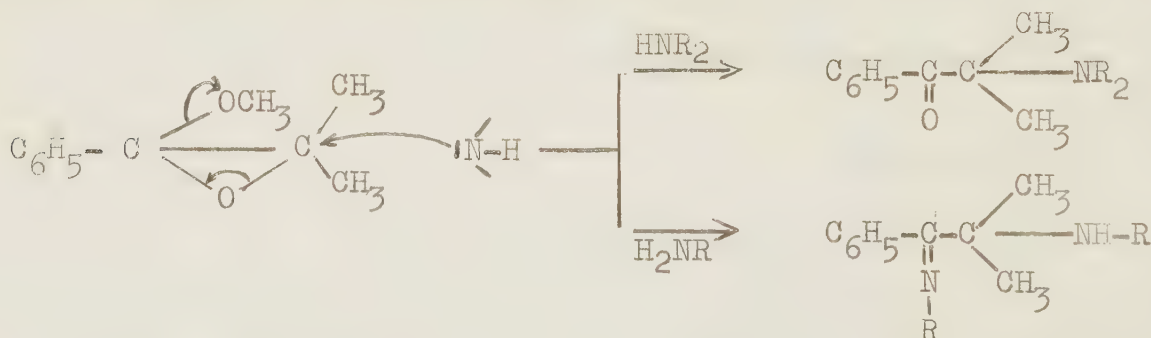
Récemment P. DUHAMEL identifie les différentes étapes de cette transposition (25)



Il y aurait ainsi formation d'une triamine qui donne par élimination d'une molécule d'amine, une ènediamine s'hydrolysant rapidement en aminocétone.

2)- Action des amines sur les époxy-éther

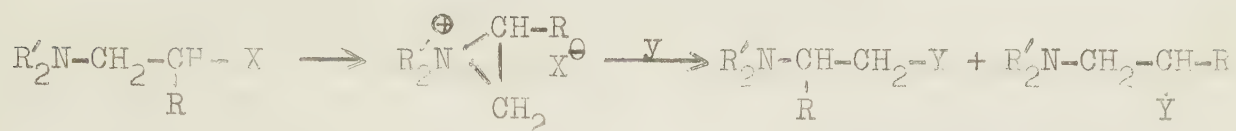
Le produit de la réaction dans le cas des amines secondaires est une aminocétone et un mélange d'aminocétone et de dérivé diaminé dans le cas d'une amine primaire (26-27)



3)- Amines β halogénées

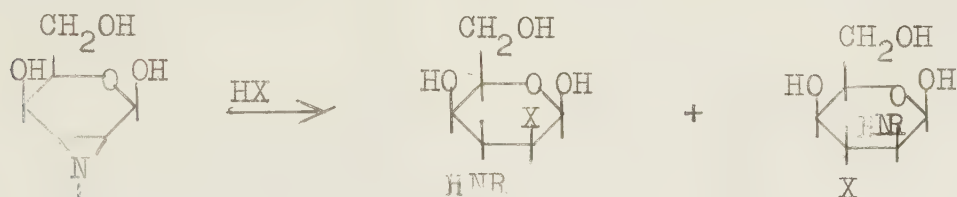
Des études récentes ont montré que les β halogéno amines réagissent dans de nombreux cas par l'intermédiaire d'un

ion aziridinium pour donner les produits d'hydrolyse ou d'acylation (28)



La formation d'aziridine a lieu en milieu basique ou neutre et en présence d'amine.

L'ouverture de tels cycles peut suivre un mécanisme SN_1 (29) ou SN_2 (30) selon la structure du cycle d'aziridinium selon les réactifs nucléophiles et selon la nature des solvants (31-32)(33).



La formation de sel d'aziridinium peut aussi être envisagée dans le cas du Chloro-3 Amino-2 T.H.P. puisque de telles structures ont été synthétisées — série hétérocyclique oxygénée entre le dihydropyranne et le diazocarboxylate d'éthyle (34)



4)- Action des Amines sur le tétrahydropyraninol et les sucres

C. GLACET a montré dans de nombreuses publications que les amines se condensent sur le tétrahydropyraninol en donnant des amino-époxydes avec des rendements élevés (35)

- Glycosylamine (36)

La formation de glycosylamines en milieu neutre (catalysée par les acides) conduit à des produits plus stables avec les amines aromatiques primaires et secondaires qu'avec les amines aliphatiques (36). Ces produits s'hydrolysent avec une vitesse d'autant plus grande que l'amine est plus basique (37)(38). L'anomèrisation et l'hydrolyse se représentent par les schémas suivants (a) et (b) qui supposent la formation d'un ion immonium intermédiaire.

- Transposition d'Amadori (39)

Les glycosyl amines aromatiques se transposent en déoxy-6 amino-6 cétose. La réaction est catalysée par les acides et les composés à H mobile (acétylacétate d'éthyle). Peu d'exemples sont donnés avec les amines secondaires aliphatiques (40). Le mécanisme réactionnel suppose une catalyse acido-basique (41-42) (schéma C) car la transposition peut être réalisée en milieu pyridinique (40)

Cette réaction est très importante: la formation d'osazones (43) de quinoxalines (44) suit exactement le même mécanisme proposé par WEYGAND et SIMON (45)(46)(47).

- Transposition de Heyns-Carson (48)(49)(50)

Les cétyosylamines se transposent en déoxy-2 amino-2 aldose conduisant à un didéoxy-1,2 diamino-1,2 aldose par réaction d'une deuxième molécule d'amine (schéma d). Le produit diaminé s'hydrolyse en milieu acide en déoxy-2 Amino-2 aldose.

Les schémas a,b,c,d, sont donnés dans le Tableau et appliqués au T.H.F. diol-2,3(aldose) et méthylol-2 Hydroxy-2 T.H.F.(cétose).

Aldose

Aldosylamine



b. SOLVOLYSE

d. ANOMERISATION

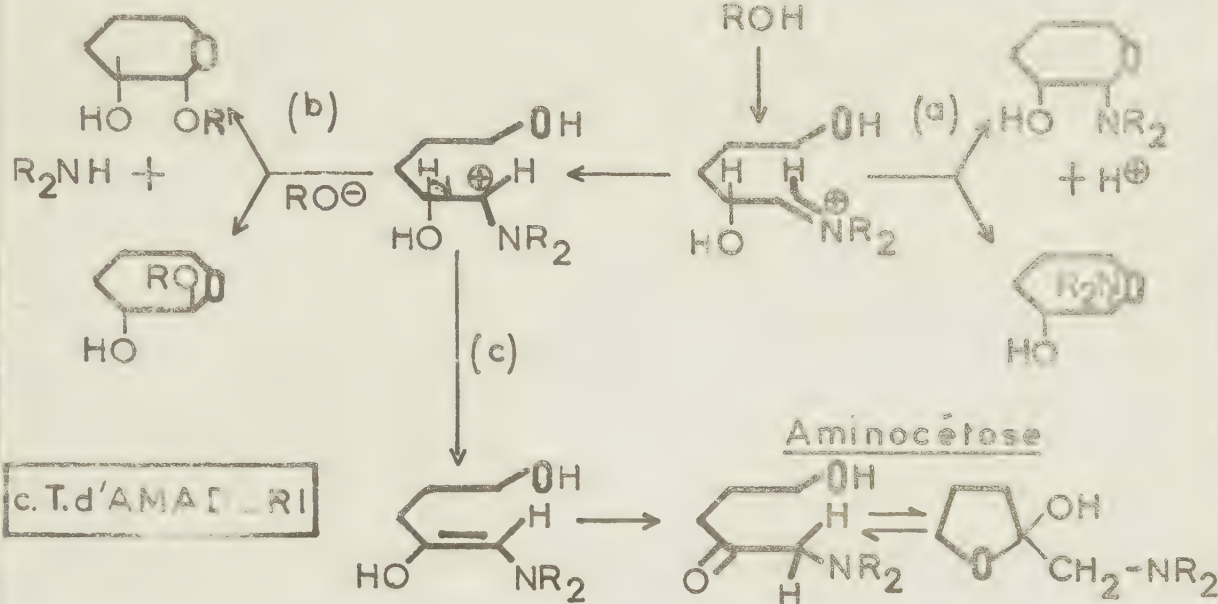


Schéma : a, b, c. -

Cétose

Cétosylamine

Aminoaldose

Diaminoaldose

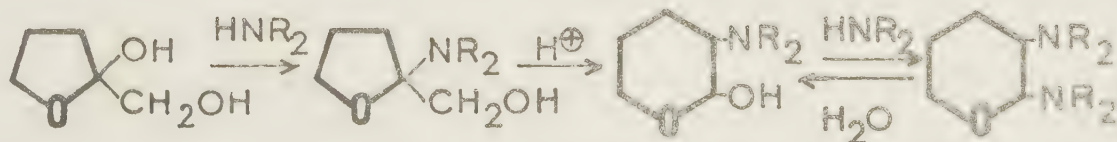


Schéma : d **T.de HEYNS - CARSON. -**

II - RESULTATS THEORIQUES GENERAUX

Introduction

L'action des amines secondaires sur le chloro-3 hydroxy-2 T.H.F. étudiée par J.C. SOULA et G. ESCOTES (196) conduit dans une première étape à la formation d'une amine α chlorée et dans une seconde étape à la diamine correspondante.

L'action des amines secondaires sur le chloro-3 hydroxy-2 T.H.F. dans les mêmes conditions, aboutit à la formation d'une dihydro-furfurylamine V a par déshydratation de l'aminocétol V correspondant, qui n'avait pas été isolé.

Afin de confirmer les étapes réactionnelles de l'addition des amines sur la chlorhydrine I., divers essais ont été réalisés dans des conditions variables. Selon la concentration en amine, la température et le solvant, divers composés ont été obtenus et regroupés en :

- chloro-3 amino-2 tétrahydropyranne III
- diamino-2,3 tétrahydropyranne IV et dérivés IV a, IV b et VI
- amino-5 pentanol-I ones-4 V et dérivés V a, V b, V c, V d

1°)- Obtention des chloro-3 amino-2 tétrahydropyrannes NN disubstitués III

La réaction des amines secondaires sur le chloro-3 hydroxy-2 T.H.F. en solution étherée selon P. DUHAMEL et J. CANTACUZENE (51), conduit à la formation de III avec de bons rendements. Dans les mêmes conditions, les aldéhydes α halogénés se transposent en aminocétone avec des rendements quantitatifs. Dans les solvants aprotiques, la chlorhydrine I réagit sous forme cyclique et donne lieu à une réaction d'échange entre l'hémiacétal et l'amine selon le mécanisme préconisé par C. GLACET (35).



La stéréochimie n'a pu être étudiée par les méthodes chromatographiques : les amines s'hydrolysent trop vite ou se décomposent par chauffage. On isole ainsi à partir d'une solution alcoolique équimoléculaire d'amine chlorée et d'acide picrique le picrate correspondant à l'amine secondaire.

La structure cyclique de III est confirmée par les méthodes spectrales :

Le spectre I.R. présente les bandes caractéristiques C-O-C du tétrahydropyranne entre 1000 et 1100 cm^{-1} .

Le spectre R.M.N. ne permet pas de mettre en évidence le doublet du proton anomère: le proton H_2 résonne vers les 3,80 ppm dans la même région que les protons H_6 .

Ce déplacement anormal du proton H_2 est peut-être dû à une structure intermédiaire entre la forme chaise et la forme demi-chaise d'un ion aziridinium.



Cas particulier de l'aniline :

Dans les mêmes conditions, l'aniline réagit sur la chlorhydrine I pour donner un dérivé cristallisé stable. Selon la méthode de GERECs (21)(22), nous isolons le même dérivé qui, d'après l'auteur, aurait une structure de base de Schiff



Aucune preuve spectrale n'est apportée pour cette structure.

La chromatographie en couche mince montre l'existence de deux isomères difficilement séparables.

Le spectre I.R. du composé ne présente pas de bande caractéristique C = N- à 1656 cm^{-1} (52) mais une bande N-H à 3450 cm^{-1} et les 2 bandes de structure tétrahydropyrannique à 1015 et 1070 cm^{-1} .

L'étude par R.M.N. du produit en solution dans l'acétone montre la présence du proton anomère qui donne un triplet pour l'isomère trans ($J = 8\text{ cps}$) par couplage avec le proton H_3 et le proton porté par l'azote et un quadruplet (mal résolu) pour l'isomère cis par couplage avec le proton H_3 ($J = 2\text{ cps}$) et avec le proton porté par l'azote ($J = 4\text{ cps}$).

Dans le mélange d'acétone+ D_2O on observe uniquement les deux doublets du proton anomère en supprimant le couplage avec le proton porté par l'azote, échangé par du deuterium; le mélange contient

Isomère <u>trans</u>	64 % H_2	$\delta = 4,45\text{ ppm}$	$J = 8\text{ cps}$
Isomère <u>cis</u>	36 % " "	$= 4,83\text{ ppm}$	$J = 2\text{ cps}$

Par conséquent, la formule du produit obtenu par GERECs est celle du chloro-3 anilino-2 T.H.P. (cis et trans) .

La valeur des constantes de couplage et du déplacement du proton anomère vers les champs faibles sont en faveur d'une structure chaise pour le cycle tétrahydropyrannique.

Il faut remarquer que les N-phénylaziridines contrairement aux N-alcoylaziridines ne donnent pas de sel d'aziridinium et sont transformées en halogène-amines immédiatement, ce qui peut expliquer la différence de conformation avec les chloro-3 dialcoyl-amino-2 T.H.P. (28).

2°)- Obtention du dipipéridino-2,3 T.H.P.

En présence d'un large excès d'amine (qui sert de solvant), le chloro-3 hydroxy-2 T.H.P. conduit à la formation de dérivé diaminé avec un rendement important.

La stéréochimie n'a pu être étudiée dans de bonnes conditions. Cependant, le spectre I.R. permet de conclure à une structure tétrahydropyrannique.

La faible solubilité du composé dans les solvants usuels ne permet pas d'obtenir un spectre R.M.N. détaillé. Les signaux du proton anomère ne sont pas résolus.

a) Identification par synthèse :

On identifie le composé par synthèse = action de la pipéridine sur le dibromo-2,3 T.H.P. dans les mêmes conditions. Les produits obtenus sont identiques (spectre I.R. et F.)



b) Preuve chimique de la structure :

Hydrolyse -

L'hydrolyse de la diamine à température ambiante conduit à l'hydroxy-2 pipéridino-3 T.H.P. IV_a identifié par R.M.N. et par l'acétate correspondant.

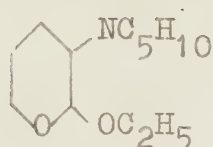
Les produits IV_a et IV_b sont des mélanges d'isomères cis 46 % et trans 54 % dosés par R.M.N. et mis en évidence par chromatographie en couche mince pour l'acétate IV_b

Alcoolyse

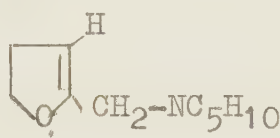
L'alcoolyse en présence de sels de pipéridinium conduit à un mélange complexe contenant :

- L'aminocétol V 23 % séparé par distillation (identifié par spectre I.R.)
- Pipéridino-3 Ethoxy-2 T.H.P. VI isomère cis 21 % trans 15 %
- L'Ethoxy-2 pipéridino méthyl-2 T.H.F.V_c 36 %
- la dihydrofurfurylamine V_a 4 %.

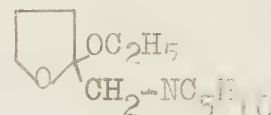
Les produits VI, V_a, V_c sont isolés par chromatographie en phase vapeur et identifiés par le spectre de R.M.N. et I.R.



VI cis + trans



V_a



V_c

2°)- Obtention des Amino-5 Pentanol-1 ou 3-4 N,N disubstitués V

a) Résultats expérimentaux

Les aminocétols-V sont obtenus directement par

- chauffage de la chlorhydrine I en solution alcoolique en présence d'amines secondaires (3 Moles d'amine/pour 1 Mole de I) Le mélange réactionnel contient toujours les produits V_c et VI.
- par chauffage du chloro-3 amino-2 T.H.P. en solution alcoolique ou dioxannique en présence d'amine secondaire en quantité stoechiométrique. Dans de telles conditions la vitesse de réaction dépend de la basicité de l'amine et du solvant (alcool-dioxanne). La pipéridine réagit environ 4 fois plus vite que la morpholine.
- par solvolysse du diamino-2,3 T.H.P. (voir paragraphe précédent).

L'aminocétol séparé par distillation est identifié par le spectre I.R. et le picrate par comparaison avec le produit de synthèse.

4°)- Obtention du diéthylamino-3 éthoxy-2 T.H.P.

Le chauffage à reflux d'une solution alcoolique de chlorhydrine I et de diéthylamine (2 Moles d'amine pour 1 mole de I) donne un mélange de quatre produits séparés par chromatographie en phase vapeur:

diéthylamino-3	Ethoxy-2 T.H.P.	VI: <u>cis</u>	31 %	<u>trans</u>	29 %
Hydroxy-3	Ethoxy-2 T.H.P.	VII: "	11 %	"	28 %

Les deux isomères du produit VI sont identifiés par les méthodes spectrales I.R. et R.M.N.

Les deux isomères du produit VII sont identifiés par synthèse (19) par comparaison avec les données de la littérature (56) et par des preuves spectrales.

Afin de confirmer le mécanisme réactionnel, nous avons fait réagir l'amine secondaire sur le chloro-3 Ethoxy-2 tétrahydropyranne dans les mêmes conditions; nous constatons que la formation du produit VI n'a pas lieu. On peut donc éliminer le mécanisme supposant une substitution sur le carbone portant l'halogène.

D'après les résultats expérimentaux on peut conclure que la formation d'aminocétol V nécessite au moins 3 molécules d'amine secondaire pour 1 molécule de chlorhydrine I. La diminution de la quantité d'amine par rapport au chloro-3 Hydroxy-2 Tétrahydropyranne favorise la réaction secondaire de formation du produit VI.

III - MECANISME REACTIONNEL

1°. Condensation de l'amine sur le Chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P. avec formation de III

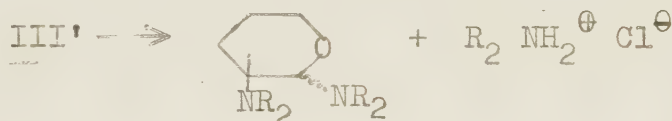


2°. Addition d'une deuxième molécule d'amine.

En milieu polaire (éthanol ou amine) et par chauffage, il y a formation d'un ion aziridinium III'



ensuite addition d'une deuxième molécule d'amine et neutralisation par l'excès d'amine



Le produit diaminé formé (trans) s'anomérise en milieu polaire et nous devons obtenir le mélange des deux isomères.

3°. Solvolysé de la diamine

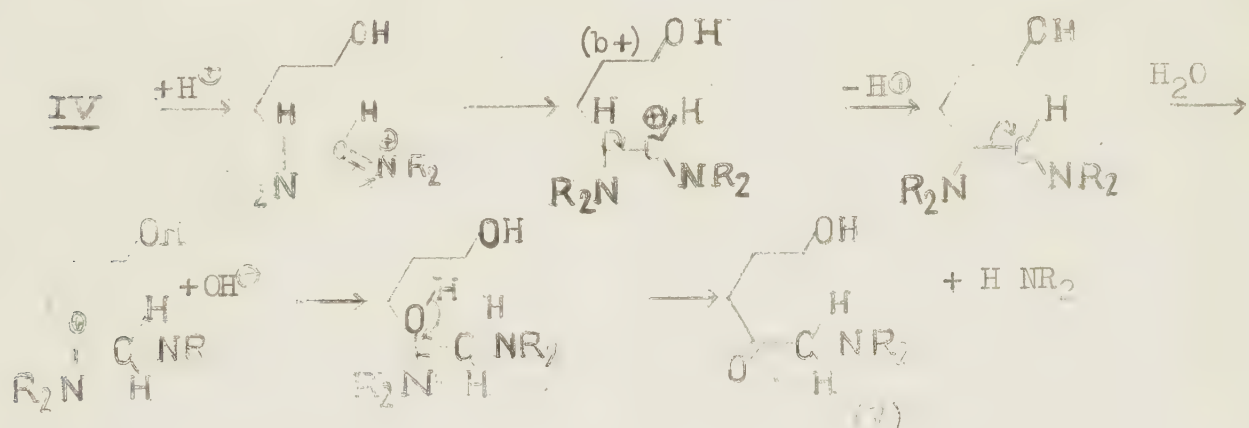
A froid et en présence d'eau, nous aurons le mécanisme (b) voir schéma supposant le passage par l'ion immonium intermédiaire.

Dans ce cas, la protonation de l'azote doit se faire lentement en milieu neutre ce qui explique que la réaction s'arrête au stade de l'hydroxy-2 amino-3 T.H.P.

En effet, la forme linéaire est un aminoaldéhyde qui peut facilement se transposer en aminocétol V (24) en milieu acide.

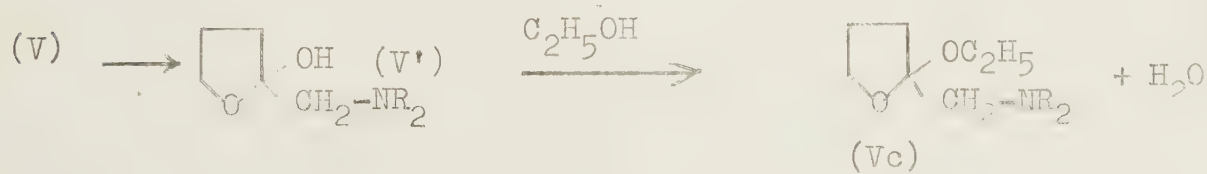
A chaud, en présence d'alcool et de sels d'amine, la solvolysé conduit au dérivé VI par le mécanisme (b) décrit page 44 mais il faut remarquer que le produit obtenu est toujours présent à un faible pourcentage: la formation de l'amino-3-ethoxy-1-T.H.P. VI est une réaction secondaire dans ce cas.

La formation de l'aminocétol V est la réaction principale. On peut supposer que la protonation de l'azote plus rapide permet la formation de l'ion immonium intermédiaire et du carbocation (b^+). L'élimination du proton porté par le carbone 3 se fait comme dans la transposition d'Amadori et donne naissance à l'énediamine qui est la forme tautomère de la diamine de départ. L'hydrolyse de cette même diamine suit le mécanisme proposé par P. DUHAMEL (25) qui aboutit à la formation de l'aminocétol V.



4°. Cyclisation de l'aminocétol

L'aminocétol cyclisé réagit avec une molécule d'alcool avec formation de l'acétal cyclique Vc.



L'aminocétol cyclisé peut se déshydrater et conduire à la formation de dihydrofurfurylamine Va et Vb mais le produit principal de la réaction est le produit Va

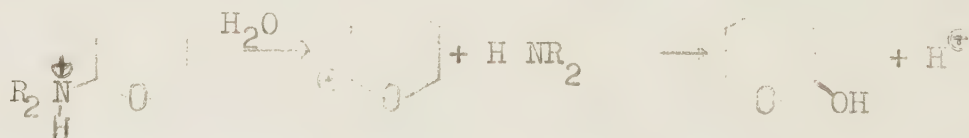


5°. Mécanisme de la réaction secondaire

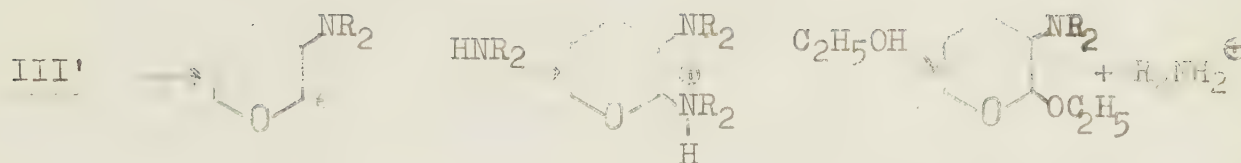
Dans le cas d'un défaut d'amine (moins de 3 moles) l'ouverture du cycle aziridinium peut se faire par rupture de la liaison C₃-N. L'eau formée en cours de réaction réagit pour donner le chlorhydrate d'amine intermédiaire qui subit une alcoololyse, d'après le schéma suivant



Cette hypothèse est basée sur le fait que les sels d'ammonium des α aminoépoxyde se décomposent facilement avec élimination de l'ion tétrahydropyranyle ou furrany (35)



La formation des amino-3 éthoxy-2 T.H.P. comme produit principal montre que l'ouverture du cycle aziridinium se fait par rupture de la liaison C₂-N lors de l'attaque de l'amine



Le pourcentage de l'isomère cis VI est toujours plus élevé que celui de l'isomère trans VI, alors que l'ouverture du cycle des aziridines conduit à des composés de structure trans; il semble que l'anomérisation joue ici un rôle important.

PARTIE EXPERIMENTALE

Introduction :

Les amino-5 pentanol-1 ones-4 V sont obtenues par trois méthodes différentes.

Afin de comparer les propriétés des aminocétols, et des produits secondaires dûs à l'alcoolyse les amino-3 Ethoxy-2 T.H.P. VI nous avons groupé les constantes physiques, les propriétés, les analyses et l'étude spectrale IR et RMN à la fin de ce chapitre.

I - ACTION DES AMINES SUR LE CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROXYRANNE

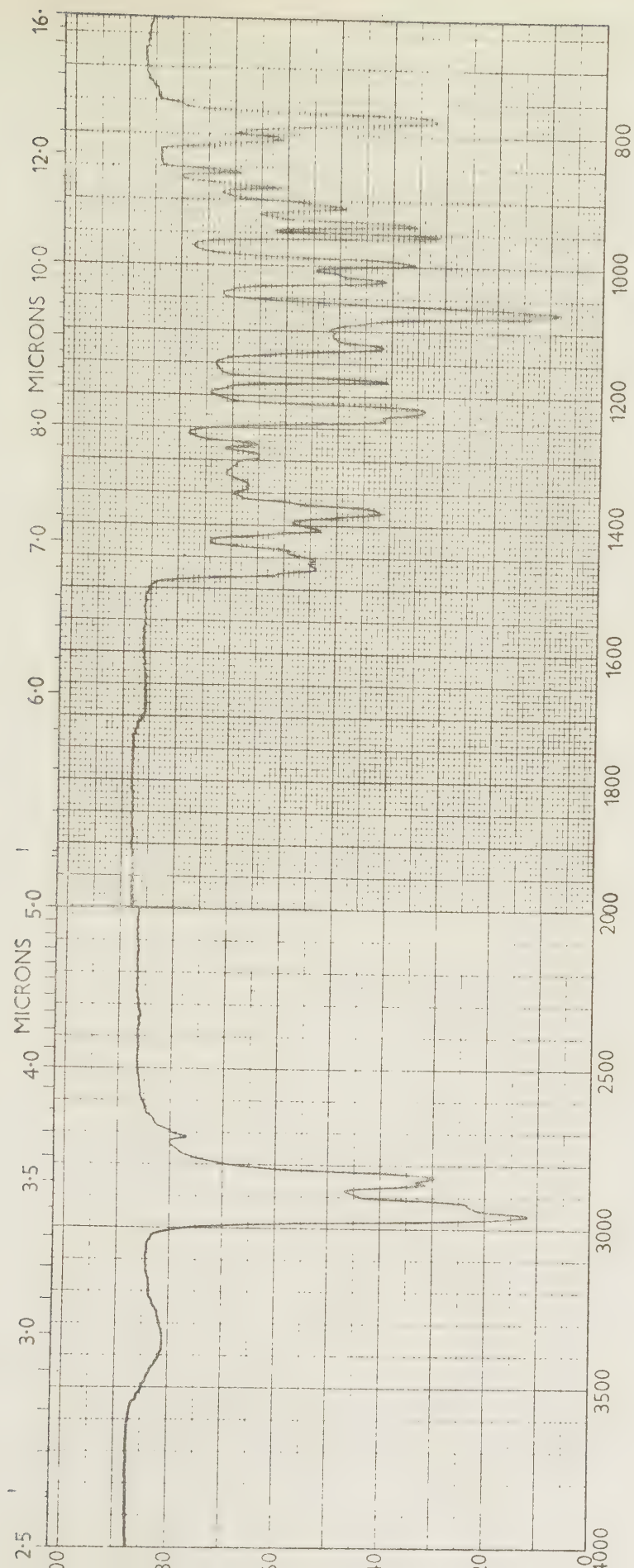
Solvant aprotique : éther

1)- Amines secondaires aliphatiques: Obtention des AMINO-2 CHLORO-3 T.H.P. NN DISUBSTITUES

Mode opératoire général:

On met en présence 1 Mole de chlorhydrine et 1,2 Mole d'amine en solution étherée à température ambiante avec agitation pendant 24 heures. On sèche la solution étherée sur $\text{SO}_4 \text{Na}_2$, évapore l'éther et on distille sous pression d'azote.





SPECTRE

Diéthylamino-2

Chloro-3. T. H. D.

Tableau des conditions opératoires :

AMINE	Quantité	Durée	T°C	RDY %
Diéthylamine (a)	2,2 Moles	8 H	75°C	61,5 %
	1,2 M	4 H	70°C	53,5 %
Piperidine	1,2 M	24 H	25°C	65 %
	1,2 M	24 H	25°C	70 %
Morpholine	1,2 M	24 H	25°C	63 %

(a) Le chauffage de la solution étherée est effectué dans un autoclave.

Tableau des propriétés des produits obtenus :

R ₂	Eb mmHg F	n _D ²⁵	Formule	ANALYSE	
				Cal.	Tr.
R = CH ₂ CH ₃	Eb = 96°C 14 Liq. vis.	1,4660	C ₉ H ₁₈ NOCl 191,695	C %	56,38
				H %	9,45
				N %	7,30
R ₂ = C ₅ H ₁₀	Eb = 102°C 1,5 F = 41°C	1,4940	C ₁₀ H ₁₈ NOCl 203,705	C %	58,96
				H %	8,90
				N %	6,87
R ₂ = C ₄ H ₈ O	Eb _{1,5} = 102°C Liq. vis.	1,4960	C ₉ H ₁₆ NO ₂ Cl 205,685	C %	52,54
				H %	7,84
				N %	6,81

Picrate :

On obtient le picrate d'amine secondaire par hydrolyse (35). Le chloro-3 Piperidino-2 T.H.P. donne le picrate de la piperidine.

F = 150°C (alcool) $C_{11}H_{14}N_4O_7$ N % Cal 17,89 Tr 17,75

C.C.M. (kielselgel imprégné de pyridine 0,5 %). On ne peut mettre en évidence les isomères. L'hydrolyse en amine secondaire et chlorhydrine I est mise en évidence par des témoins.

Spectre I.R.

On peut conclure à une structure cyclique par la présence de bandes éthéroxyde C-O-C entre 1000 et 1100 cm^{-1} . Les bandes correspondant aux vibrations du chlore dans la région de 600 à 800 cm^{-1} n'ont pu être identifiées.

Spectre R.M.N.

L'étude R.M.N. a permis de vérifier le nombre de protons. Nous donnons les déplacements caractéristiques:

N-R₂ groupement amine

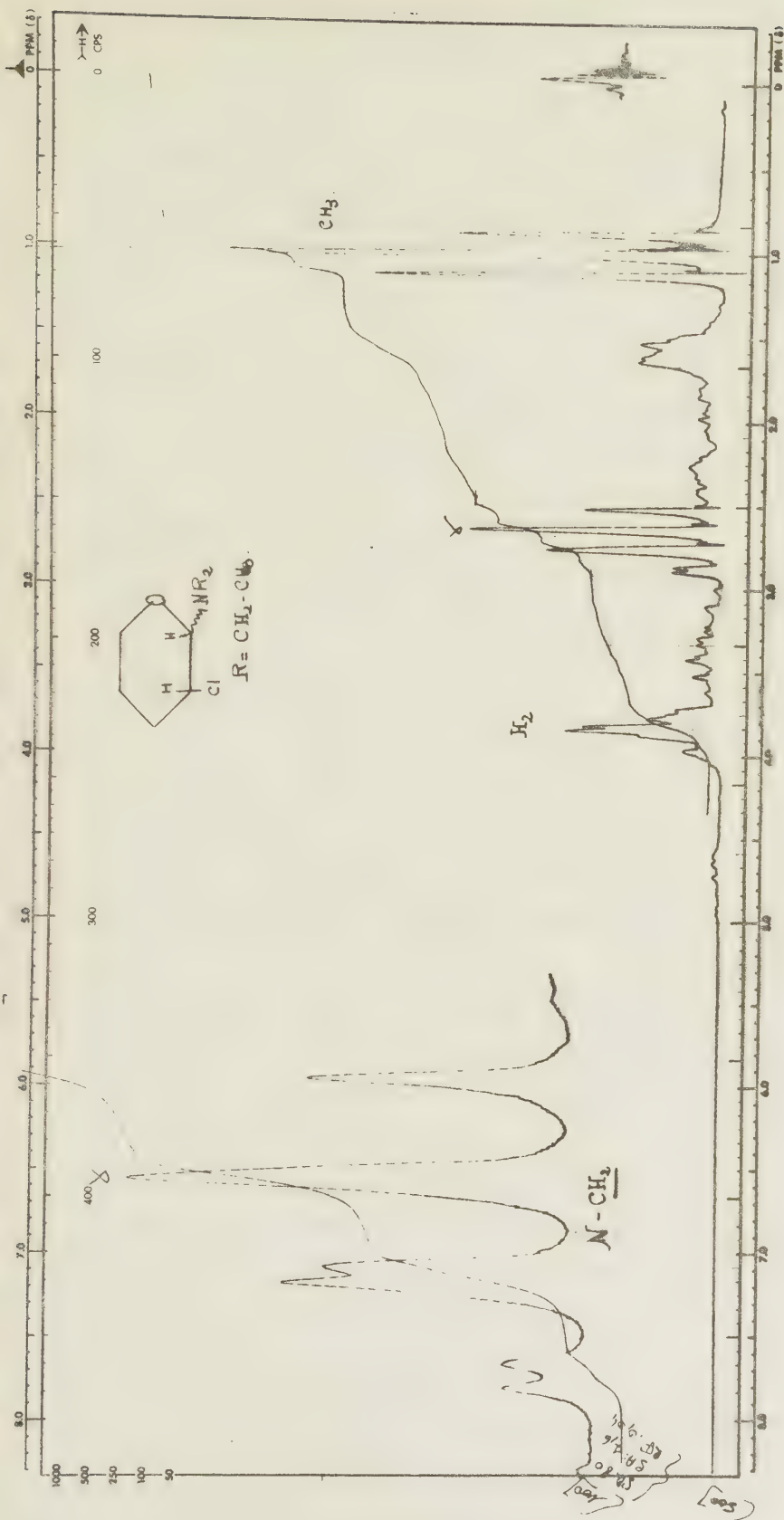
R = C ₂ H ₅	CH ₃ :	6 protons	(t)	δ = 1,0 ppm	J = 7 cps
	N-CH ₂ :	4	"	(q) " = 2,70 "	J = 7 "
R = C ₅ H ₁₀	CH ₂ :	4	"	(m) " = 1,45 "	
	N-CH ₂ :	4	"	(m) " = 2,60 "	
R = C ₄ H ₈ O	CH ₂ :	4	"	(t) " = 3,65 "	
	N-CH ₂ :	4	"	(m) " = 2,80 "	

- Déplacements δ des protons du cycle pyrannique pour les 3 produits:

H ₆ H ₂ H ₃ :	4 protons	δ = 3-4 ppm
H ₄ H ₅ :	4 "	" = 1,5-2,5 ppm

2)- Cas particuliers de l'aniline : ANILINO-2'CHLORO-3 T.H.P.

Nous avons utilisé la méthode de préparation précédente et celle de GEBUS (22). Après avoir chassé l'éther, le



SPECTRE R.M.N. N° 9

produit cristallise, on le recristallise dans l'hexane:

Réactifs : Chlorhydrine 8 g 0,0575 mole
 aniline 10,9 g
 éther 100 cc

Produits 11 g - Rdt 91 %

Anilino-2 chloro-3 T.H.P. F = 71°C (hexane)

$C_{11}H_{14}ONCl$ N % Cal : 6,61 tr : 6,72

Picrate :

Nous avons obtenu le picrate de l'aniline F = 160°C

$C_{12}H_{10}O_7N_4$ N % Cal : 17,39 tr : 17,39

C.C.M. : (alumine)

On obtient deux taches :

Eluant: C_6H_6 Rf=0,43 Rf=0,71
 " hexane-acétate d'éthyle (21-4) " = 0,55 " = 0,80

Le mélange aniline + produit nous donne dans le deuxième cas 3 taches . (Rf aniline = 0,45).

Séparation sur colonne d'alumine :

En utilisant les 2 solvants cités, nous n'avons pas réussi à séparer les 2 produits de Rf différent . Les fractions de tête ne contenaient que l'un des deux isomères. 2 jours plus tard, la même solution contenait le mélange des 2 isomères , le produit s'anomérise comme la chlorhydrine de départ. Des auteurs signalent le même cas pour la N-O-carboxy phényl D-glucosylamine (38).

Spectre I.R. (pastille KBr)

NH 3350 et 1310 cm^{-1} ; C-O-C à 1020 et 1070 cm^{-1}
 bande benzénique : 1610-1510-1500 cm^{-1}

Spectre R.M.N.

L'analyse du spectre a été faite dans la partie théorique. Nous donnons les déplacements chimiques (acétone).

H ₂	trans	δ = 4,45 ppm	NH = 5,80 ppm	J = trans = 8cps
H ₂	cis	" = 4,83 "	NH = 4,83 "	J = cis = 2cps
H ₆ H ₃		" = 3,80 "		
H ₄ H ₅		" = 1,10-2,20 ppm		

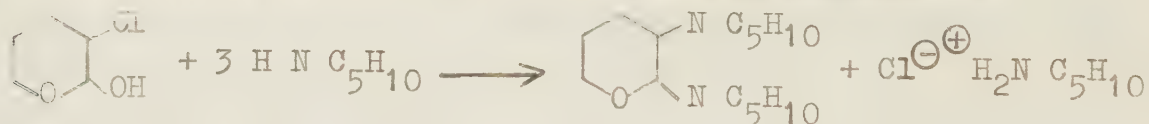
Proton benzénique :

2 H α 6,91 ppm (t)

3 H 6,70 ppm (m)

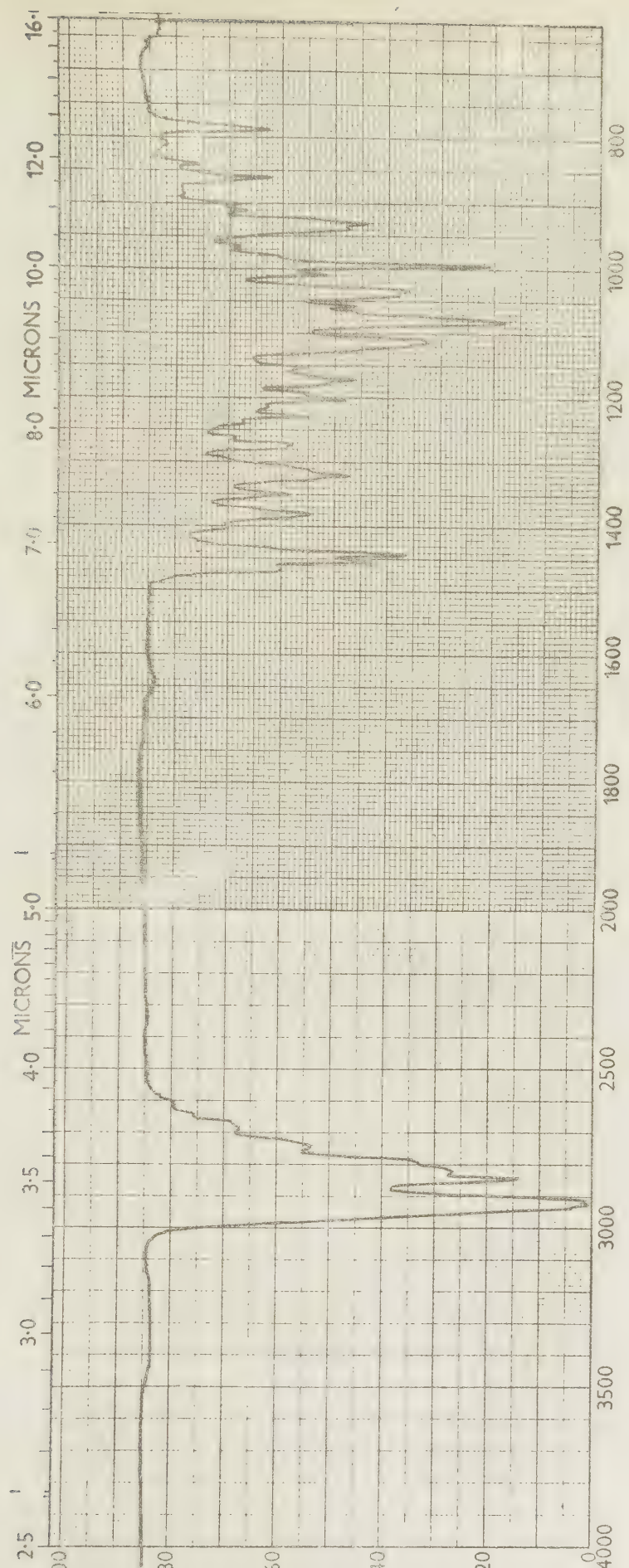
II - OBTENTION DE DIAMINE (IV); DIPIPERIDINO-2,3 T.H.P.

1) Préparation à partir du Chloro-3 Hydro- 2 T.H.P.

Mode opératoire :

On met en présence 0,1 Mole de chlorhydrine et 0,8 Mole d'amine sous agitation à température ambiante, puis on chauffe entre 45-55°C pendant 20 à 24 heures. On filtre le chlorhydrate formé et lave à l'éther.

Le filtrat est évaporé sous vide pour éliminer la piperidine en excès, on reprend à l'éther et filtre le chlorhydrate restant, on élimine 90 % à 95 % du chlore.



SPECTRE I.R.

Dipiperidino-2, 3

T.H.P.

Réactifs :

Chlorhydrine..... 13,6 g 0,1 M
 Piperidine 68g 0,8 M

Produits :

Rdt brut = 93,5 %
 Rdt après distillation sous azote = 65 %
 Le produit cristallise après plusieurs jours.

DIPIPERIDINO-2,3 THP $C_{15}H_{28}O N_2$ M = 252,39

$Eb_{1,5} = 125-126^{\circ}C$ $n_D^{25} = 1,4990$ F = 165°C

Analyses

Cal%	C	71,38	H	11,18	N	11,10
Tr	C	71,10	H	11,16	N	11,08

Dérivé ammonium quaternaire : ICH_3 (acétone) F = 345°C avec
 décomposition

$C_{17}H_{34}O N_2 I_2$ N % Cal 5,20 Tr 5,43

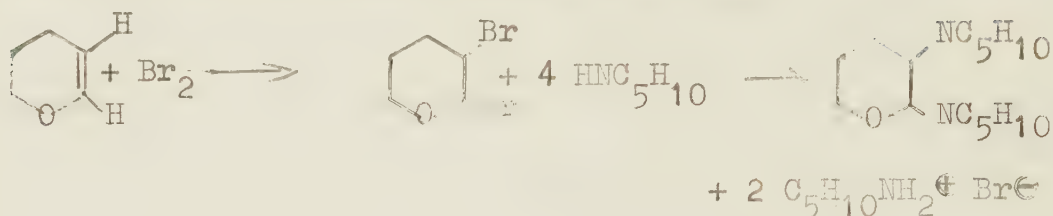
Spectre I.R.

Nous permet de conclure à une structure pyrannique.
 Bande CH à 2840 - 2920 cm^{-1}
 C-O-C 1045 - 1110 cm^{-1}
 C-N-C 980 - 1070 cm^{-1}

Spectre R.M.N.

Nous permet de faire une mesure intégrale:
 $\delta = 1,45$ ppm(m) 16 protons 12 H piperidine, $2H_4$, $2H_5$
 $\delta = 2,50$ ppm(m) 9 protons 4 CH_2-N + H_3
 $\delta \approx 3,80$ ppm(m) }
 $\delta \approx 4,30$ ppm } 3 protons 2 H_6 , H_7

Le spectre est effectué en solution dans la pyridine.

2)- Identification du diamino-2,3 T.H.P. IVMode opératoire

On coule le brome goutte à goutte sur une solution de dihydropyranne refroidi par un bain glace-sel. Quand la solution est décolorée, on rajoute la solution d'amine et on agite pendant 24 heures; on termine par un léger chauffage à 40°C-50°C pendant 4 heures. On reprend à l'éther, filtre le bromhydrate formé et évapore l'éther, distille sous pression d'azote.

Réactifs:

dihydropyranne	21,2 g	(0,25 Mole)
Brome	41 g	(0,25 Mole)
Pipéridine	204 g	(2,4 Moles)
Ether	60 cc	

Rendement = 60 % Pf = 165°C

Les constantes et le spectre I.R. sont identiques à ceux du produit obtenu par action de la piperidine en excès sur le chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P.

3)- Solvolyse3a) Hydrolyse à froid

A froid : On place la diamine dans l'eau 2 g au bout de quelques jours il précipite le Piperidino-3 Hydroxy-2 T.H.P. On filtre, lave à l'eau et sèche 0,9 g de précipité.

Pf = 117-118°C Rdt 60 %

Analyse : HYDROXY-2 PIPERIDINO-3 T.H.P.



F = 117-118°C Cal % C = 64,83 H=10,36 N=7,54

Tr % C = 65,00 H=10,13 N=7,56

Chromatographie :

On a vérifié qu'il ne se formait pas d'aminocétol à froid par chromatographie en phase vapeur sur colonne de versamide 900; en extrayant à l'éther la couche aqueuse restante et en faisant la chromatographie de la solution étherée, on ne met en évidence que la piperidine.

Spectre I.R.

Pastille K Br

Bande OH large chélatée à l'état solide 3000 cm^{-1}

CH:2800-2900 , C-O-C : 1000-1100 cm^{-1}

Spectre R.M.N.

Effectué dans le mélange Pyridine + D₂O. Le proton hydroxyle donne un singulet.

On peut mesurer le pourcentage des deux isomères par le doublet dû au proton anomère.

Isomère cis 44 % J = 2,6 cps delta = 5,42 ppm

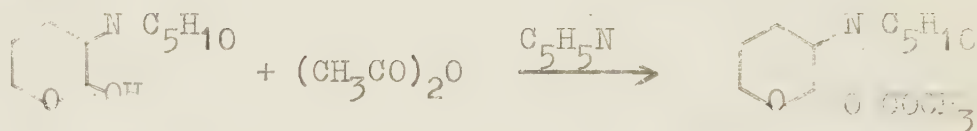
Isomère trans 56 % J = 7,2 cps delta = 4,83 ppm

Proton	Nombre	Inté int	delta	forme J
H (OH)	1	1,5 ⁺	5,30	(s)
H ₂ cis	1	0,44	5,42	(d) J = 2,6 c
H ₂ tr	1	0,56	4,83	(d) J = 7,5 c
H ₃ -H ₂ '-H ₆ '	5	5	2,43-2,63	(m)
H ₃ H ₄ H ₃ 'H ₄ 'H ₅ '	10	10	1,40-1,70	(m)

* Le solvant contient de l'eau H₂O

Les protons ' désignent les protons du cycle de la pipéridine

Acétylation



On acétyle 1'Hydroxy-6 pipéridino-3 dans un mélange pyridine anhydride acétique; après évaporation des solvants on distille

rdt = 30 %

ACETOXY-2 PIPERIDINO-3 T.H.P. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$

Liquide Eb_{0,5} = 100°C $n_D^{25} = 1,4770$

Analyse = N % Cal 6,16 Tr : 6,00

C.C.M. : Kieselgel

Solvant : Hexane, acétate d'éthyle (20-5)

Révéléateur : Acide sulfurique

Rf = 0,5 et Rf = 1,1

La chromatographie en couche mince nous montre la présence des deux isomères dont les Rf sont indiqués ci-dessus.

Spectre I.R.

La bande OH a disparu ($\text{CO} = 1720 \text{ cm}^{-1}$)

$\text{CO CH}_3 = 1225-1245 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N.

Effectué dans le benzène et le tétrachlorure, le spectre montre la présence de deux doublets pour le proton anomère:

Pour le dérivé cis : $J=2,6\text{cps}$ 46% delta 5,90ppm(CCl_4)

Pour le dérivé trans: $J=6,6\text{cps}$ 54% delta 5,42ppm(CCl_4)

Protons	Nbre	Inté int.	Delta CCl_4	Delta C_6H_6	Forme J
H_2	1	cis 0,46 trans 0,54	5,90 5,42	6,33 5,78	(d) $J = 2,6$ (d) $J = 6,6$
CH_3CO	3	cis 0,46x 3 tr 0,54x 3	1,95 1,97	1,73	(s) (s)
H_6	2	2	3,45	3,45	(m)
$\text{H}_3, \text{H}_2, \text{H}_6$	5	5	2,40	2,40	(m)
H_4, H_5	4	4	1,60	1,60	(m)
$\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5$	6	6	1,40	1,35	(m)

3b) Hydrolyse et alcoolyse à chauda) Hydrolyse à chaud

On place la diamine dans l'eau en présence de dioxanne pour solubiliser la diamine et on chauffe pendant 1 heure à reflux, on chasse les solvants, on distille.

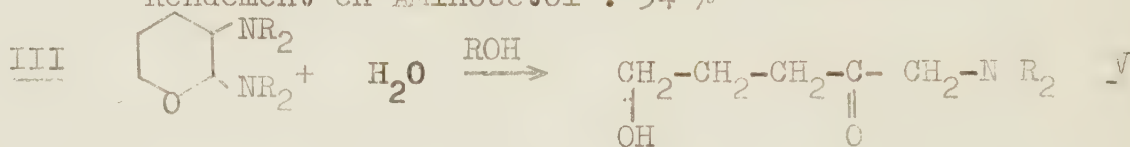
Rendement en Aminocétol : 28 %



b) Ethanolyse à chaud

On place la diamine dans l'éthanol pendant 4 jours et on chauffe 3 heures, on évapore le solvant et distille.

Rendement en Aminocétol : 34 %



c) Ethanolyse à chaud en présence de $\text{R}_2\text{NH}_2^+ \text{Cl}^-$

On fait la réaction en présence de chlorhydrate de piperidinium. La solution alcoolique brunit immédiatement. On chauffe 15 heures évapore le solvant, reprend à l'éther, filtre le chlorhydrate, chasse l'éther et distille sous N_2 . Le mélange réactionnel étudié par chromatographie montre la présence de 5 produits: les pourcentages relatifs sont donnés dans le tableau page : 67

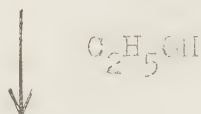
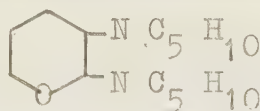
Conditions	Eau (a)	Ethanol (b)	Ethanol (c)
Quantité IV	4 g	4 g	12 g
Quantité R_2NH_2^+	0	0	2 g
Solvant	dioxanne 20 Eau 1 g	25 ml	35 ml
Chauffage à reflux	1 heure	3 heures	15 heures
Rdt V	28 %	34 %	19 %

Tableau des conditions opératoires d Solvolyse de IV avec obtention de l'aminocétol V ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}$)

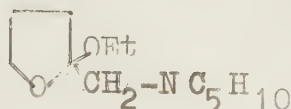
L'étude faite par C.P.V. analytique sur colonne de Polypropylène glycol à 150°C et sur Versamid 300 à 145°C montre le pourcentage relatif des produits formés, mesuré par planimétrie :

Produits	%	PPG 150°C	Versamid 145°C
Va	4 %	$t_R = 11$ mn	$t_R = 3$ mn
Vc	36 %	" 14 mn	" 3 mn
VI <u>cis</u>	21 %	" 21 mn	" 4 mn 30 s
VI <u>trans</u>	15 %	" 24 mn	" 5 mn 30 s
V	23 %	-	15 mn 30 s

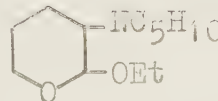
Réaction



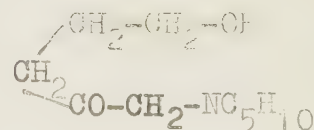
Va



Vc



VI cis + trans



V

L'aminocétol V est séparé directement par distillation.

C.P.V.

La fraction contenant les quatre produits restant est chromatographiée

- sur une colonne de Versamid ; nous isolons l'isomère cis et trans du produit VI et un mélange des produits Va et Vc (ten-

température : 120°C)

- sur une colonne de polypropylène glycol; nous séparons les deux produits Va et Vc recueillis dans la première opération (température de 150°C).

Constantes physiques et spectres des produits obtenus :

3-(6ridinoéthyl)-2 dihydro 4,5 furanne Va $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$

$n_D^{25} = 1,4885$ Analyse Cal: %C 71,81 Tr: % 71,37
 H 10,25 10,17
 N 8,38 8,00

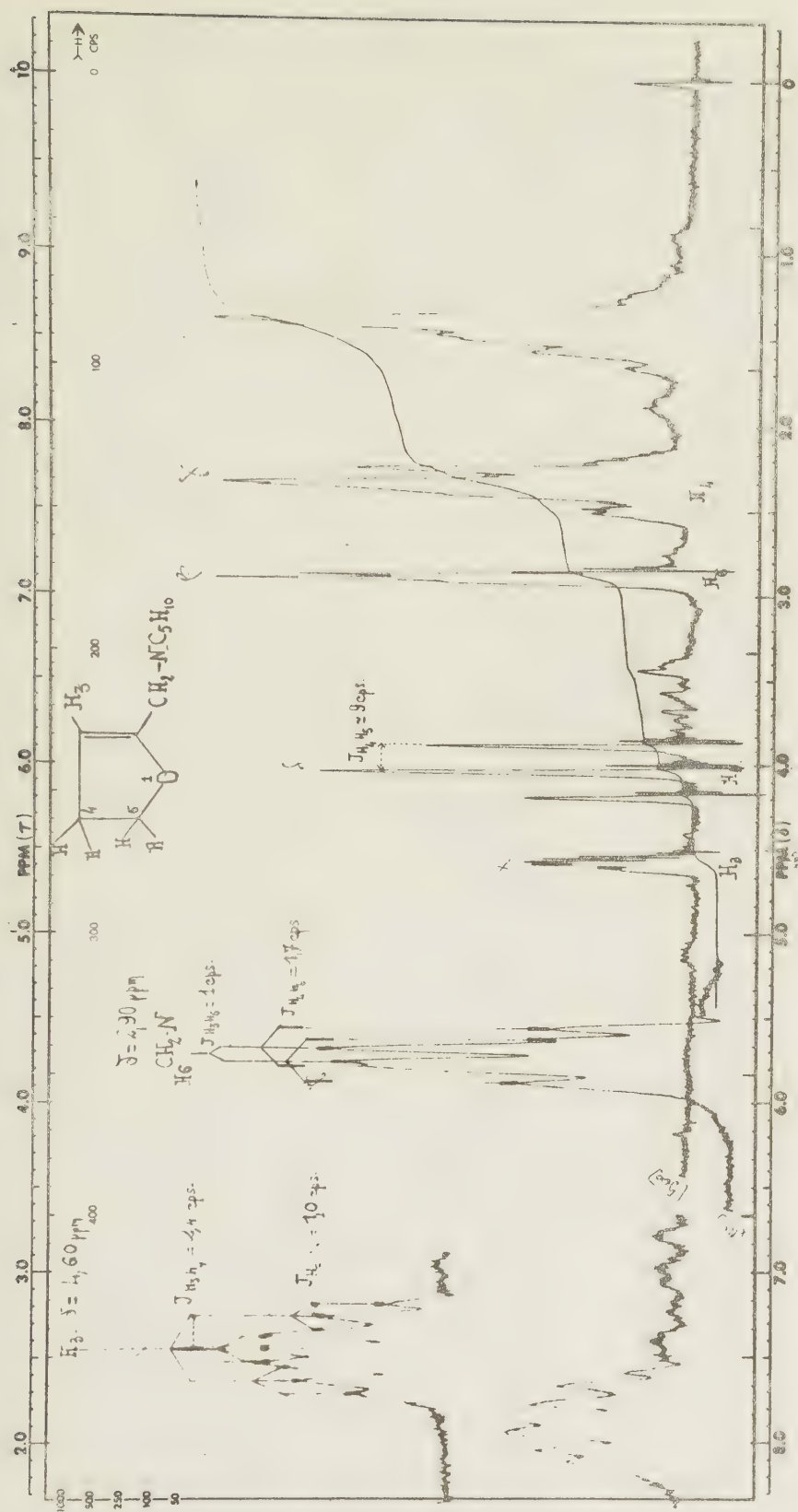
Le produit contient quelques pourcents d'impureté non séparables en chromatographie 7 %. Le spectre I.R. et l'indice sont en accord avec J.C. SOULA (19) (C = C-O à 1672 cm^{-1}) et avec ceux du produit obtenu par déshydratation de l'aminocetol V.

Spectre R.M.N. (solvant C_6H_6)

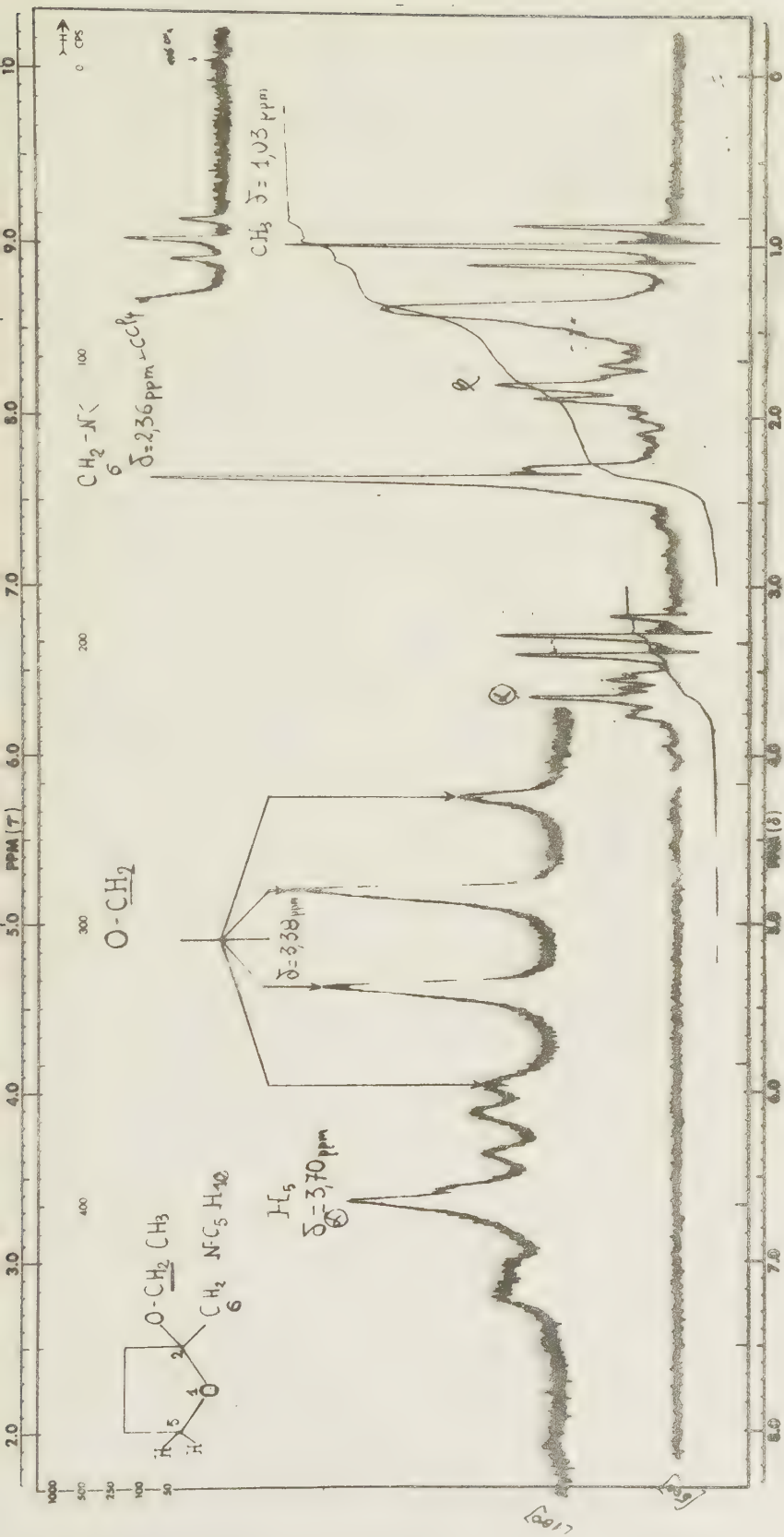
Protons	Nbre	Ité.Int.	Forme	δ ppm	J cps
H_3	1	1	m 7 raies	4,60	$\text{JH}_3 \text{H}_4 = 2,4\text{ cps}$ $\text{JH}_3 \text{H}_6 = 1,0\text{ cps}$
H_5	2	2	t	1,03	$\text{JH}_5 \text{H}_4 = 9\text{ cps}$
H_3 -N H_6	2	2	m 6 raies	2,50	$\text{JH}_3 \text{H}_6 = 1\text{ cps}$ $\text{JH}_4 \text{H}_6 = 1,7\text{ cps}$
$\text{H}_4 \text{H}_2 \text{H}_6$	3	6	m	2,39	-
$\text{H}_1 \text{H}_2 \text{H}_3$	6	6	m	1,42	-

Les protons ' désignent les protons de la piperidine.

H_6 désigne les protons du méthylène porté par le carbone 2.



SPECTRE R.M.N. N°11



SPECTRE R.M.N. N°12

Analyse détaillée du spectre :

Les protons en 4 et 5 ont pratiquement la même constante de couplage $J = 9$ cps. Les deux protons en 5 donnent un triplet $\delta = 4,05$ ppm.

Le proton H_3 est couplé avec les 2 protons en 4 avec une constante de 2,4 cps et avec les deux protons du CH_2 en 2 avec une constante $J = 1,0$ cps.

D'après JACKMANN (54) les constantes de couplage sont égales; dans notre cas la constante $JH_3 H_4$ est plus faible que la valeur donnée 3,1 cps. Le proton H_3 donne un multiplet à 7 raies facilement décomposable.

Les 2 protons en 6 sont couplés avec H_3 et avec H_4 comme le déplacement chimique entre H_4 et H_6 est grand devant la constante de couplage, on peut admettre une décomposition au premier ordre: on obtiendra deux triplets ou une figure à 6 raies. La constante $J H_3 H_6$ est d'environ 1,7 cps.

Les deux protons en 4 donnent un multiplet vers 2,40 ppm en même temps que les protons du cycle de la piperidine 2' et 6'.

Piperidine-éthyl-2-éthoxy-2 T.E.F. Structure Vc $C_{12}H_{20}O_2N$

$n_D^{25} = 1,4630$	Analyse: Cal %	C 67,56	Tr %	67,60
		H 10,87		10,94
		N 6,57		6,46

Dérivé : iodure d'ammonium quaternaire $C_{13}H_{26}O_2NI$ $F = 133^\circ C$

Analyse : Cal %	C 43,98	Tr %	44,12
	H 7,47		7,31
	N 3,95		3,85

Spectre I.R.

Il nous permet de conclure à une structure cyclique furannique.

Spectre R.M.N. (solvant CCl_4) Vc

Protons	Nombre	Inté	Forme	ppm	J
H_4, H_3	4	4	m	1,86	-
H_5	2	2	m	3,70	-
$\text{H}_2, \text{H}_6,$	4	6	m	2,36+0,1	
(6) $\text{CH}_2\text{-N}$	2		s	2,36	
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$	2	2	q 4 raies	3,36	7 cps
CH_3	3	3	t	1,03	7 cps
$\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5,$	6	6	m	1,45	

Derivé Vc

Le spectre ne montre pas de doublet caractéristique de la structure pyrannique dans ce cas. La présence d'un singulet à 2,36 ppm est due au CH_2 en position 2.

Le méthylène du groupement éthoxy donne un quadruplet à 3,98 ppm $J = 7$ cps.

En série pyrannique le même CH_2 aurait donné un signal plus complexe (7).

La présence d'un multiplet à 3,7 ppm d'une intensité intégrale de 2 protons pour les deux protons en 5 confirme la structure (53).

III - OBTENTION DES AMINO-5 PENTANOL-1 (ONEL) 4 EN DISUBSTITUES V

- 1) Action de l'amine secondaire sur le chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P.
 - Solvant protique Alcool: 3 Moles amine secondaire/1 Mole I



Mode opératoire général:

On fait réagir la chlorhydrine (1 M) et l'amine secondaire (3 M) dans l'alcool à reflux. Après évaporation du solvant, on reprend à l'éther, filtre le chlorhydrate formé , sèche sur $\text{CO}_3 \text{K}_2$, chasse l'éther et distille sous pression d'azote. On obtient l'aminocétol V et des produits secondaires de structure VI séparés par chromatographie en phase gazeuse dans le cas de la diméthylamine.

a) Diméthylamine

On fait réagir la soude sur le chlorhydrate et la diméthylamine. L'amine se dégage, est séchée par passage sur soude et se dissout dans l'alcool maintenu à 0°C. On pèse la quantité d'amine dissoute et on rajoute la chlorhydrine. On maintient à 0° pendant 4 jours. On chauffe en autoclave à 90° pendant 3 heures (voir tableau des conditions opératoires).

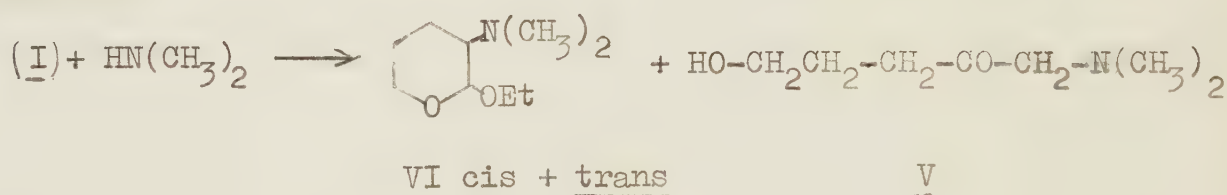
- Etude du mélange réactionnel

Le mélange réactionnel est étudié par C.P.V. sur colonne de polypropylène glycol à 150°C. Les produits principaux sont l'aminocétol V et les deux isomères VI.

Les produits Va et Vc sont identifiés par comparaison avec les produits obtenus avec la piperidine, mais leurs pourcentages sont faibles (voir tableau ci-après).

Produit	<u>Va</u>	<u>Vc</u>	<u>VI cis</u>	<u>VI trans</u>	<u>V</u>
% relatif	0,5-1 %	2 %	17 %	15 %	65 %
t_R PPG 150°C	4 mn	5mn 30s	8 mn	9 mn	18 mn

Réaction.



- Séparation des produits.

L'aminocétol V est séparé par distillation $\text{Eb}_{4,5} = 90^\circ\text{C}$. La fraction de tête (70-90°C) contient principalement les deux isomères VI qui sont séparés sur colonne de carbowax 20 M à 170°C. Les produits Va et Vc n'ont pu être isolés.

Les constantes physiques, l'analyse et le picrate des produits V et VI ($\text{R} = \text{CH}_3$) sont donnés à la fin de ce chapitre.

L'étude spectrale confirme la structure de V et VI ($\text{R} = \text{CH}_3$).

b) Piperidine

On mélange l'amine et la chlorhydrine, on chauffe une heure à reflux à 90°C, il se forme un précipité important de chlorhydrate. On rajoute l'alcool et on poursuit le chauffage à reflux (voir tableau des conditions opératoires)

L'aminocétol est séparé par distillation $\text{Eb}_1 = 100-102^\circ\text{C}$ Rdt 60%

Le fait de rajouter le solvant après la formation de chlorhydrate augmente le rendement en aminocétol et diminue la

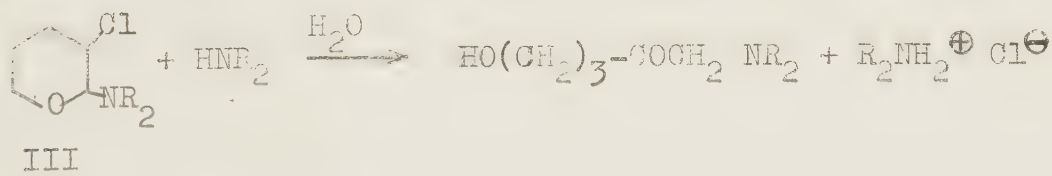
proportion des produits secondaires qui n'ont pas été étudiés, le pourcentage étant trop faible.

Les constantes et l'analyse ainsi que l'étude spectrale des aminocétols V sont données à la fin de ce chapitre.

Conditions	R = CH ₃	R ₂ = (CH ₂) ₅
Qté I	22 g - 0,165 M	20,8 g 0,15 M
Qté R ₂ NH	22 g - 0,49 M	38 g 0,45 M
Solvant	Alcool 90 cc	Alcool 50 cc
Température et Durée	0° 4 jours 90°C 3 h	1 heure reflux 90°C 4h30 reflux 80°C
Rdt R ₂ NH ⁺ Cl ⁻	100 %	96 %
Rdt V	28 %	60 %

Tableau des conditions opératoires

2° Action de l'amine secondaire sur le chloro-3 amino-2 THP. III



Mode opératoire général:

L' amino-2 Chloro-3 T.H.P. III est chauffé en milieu alcoolique ou dioxannique avec une quantité stoechiométrique de la même amine secondaire.

On filtre le chlorhydrate formé, évapore le solvant et on reprend à l'éther anhydre; on filtre a nouveau si nécessaire et après évaporation on distille le résidu sous pression d'azote.

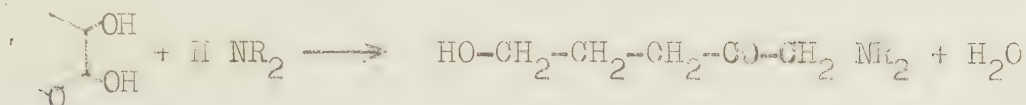
On isole l'aminocétol V par distillation.

Le tableau ci-dessous résume les conditions expérimentales pour les 3 amines: Diéthylamine, Pipéridine, Morpholine.

Produit départ <u>III</u> $R_2=$	$R = C_2H_5$	$R_2= C_5H_{10}$	$R_2= C_4H_8O$
Qté <u>III</u>	16,3 g	12 g	21,5 g
Qté R_2NH	11,2 g	6 g	11 g
Solvant	Dioxanne 75 cc	Alcool 30 cc	Alcool 50 cc
Température	75°C-130°C	80°C	80°C
Rdt $R_2NH_2^+Cl^-$	98 %	90 %	92 %
Rdt <u>V</u>	34 %	37 %	30 %
Durée	29 h	3 h	13 h
Pf Picrate	101-102°C	128-129°C	-

On identifie les aminocétols par comparaison avec les produits de synthèse. Les constantes physiques et l'étude spectrale sont données à la fin du chapitre.

3) Identification des Amino-5 pentanol-I par la transposition d'Amadori



Mode opératoire général :

Nous avons appliqué la méthode de GLACET (35) de condensation des amines sur le tétrahydropyrannol-2.

On prépare le diol par saponification de la chlorhydrine I par la soude 2 N. On opère sur le diol brut extrait à l'éther ou à l'alcool, après évaporation du solvant.

On ajoute à 0,1 M de diol (12 g) 1 g de carbonate de potassium et on fait tomber goutte à goutte l'amine avec agitation. On fait une légère augmentation de température. On laisse agiter pendant 6 h à température ordinaire. On chasse l'eau formée sous vide, on reprend à l'éther, filtre, sèche la couche étherée sur CO_3K_2 , chasse l'éther et distille sous azote.

Rdt : Diéthylamine	42,5 %
Pipéridine	81,5 %
Morpholine.....	57 %

Nous avons appliqué la méthode de HODGE et RIST (39) en milieu acide dans le cas de la diéthylamine pour vérifier que la transposition d'Amadori avait bien lieu. Le rendement est ainsi légèrement amélioré.

Réactifs :	Diol brut.....	0,5 M	60 g
	Diéthylamine	0,65 M	48 g
	Acide acétique	10 ml	
	Alcool	70 ml	

On coule l'amine pendant 30 mn dans la solution alcoolique de Diol. L'élévation de température est de 10°C. On rajoute 10 ml d'acide acétique, la température s'élève encore de 10°C. On chauffe à 70-80°C pendant 2 h. Après refroidissement

on chasse les solvants sous vide et on procède comme ci-dessus.

Rdt : 46 %

Les constantes physiques des produits obtenus ,
l'analyse et l'étude spectrale sont données dans le paragraphe
suivant.

4) Données physiques et spectrales des Amino-5 pentanol-1 one-4 V

a) Tableau des constantes physiques des Amino-5
Pentanol-1 One-4

R_2	n_D^{25}	$Eb/mm\ Hg$	d_4^{20}
CH_3	1,4580	$Eb_{4,5} = 90^\circ C$	-
C_2H_5	1,4572	$Eb_{1,5} = 84^\circ C$	0,973
C_5H_{10}	1,4830	$Eb_{13} = 150^\circ C$	1,030
$C_4H_8^C$	1,4855	$Eb_{1,5} = 135^\circ C$ $138^\circ C$	1,121

b) Analyses :

Diméthylamino-5 Pentanol-1 One-4 $C_7H_{15}O_2N$ $M = 145,20$

N % Cal: 9,65 Tr: 9,55

Picrate: $F = 111^\circ C$ (éthanol) $C_{13}H_{18}O_9N_4$

C % Cal: 41,71 Tr: 41,59

H % " 4,85 " 4,96

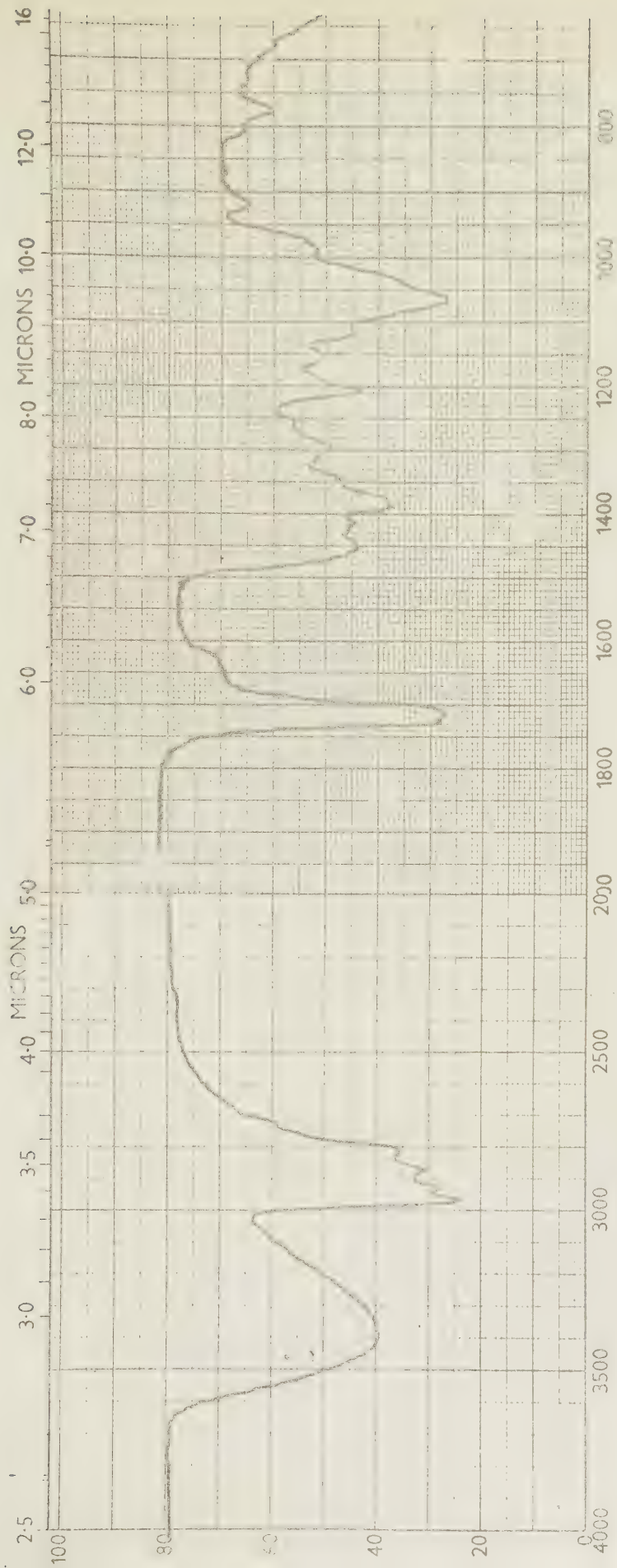
N % " 14,97 " 15,15

Diéthylamino-5 Pentanol-1 one-4 $C_9H_{19}O_2N$

C % Cal: 62,39 Tr: 62,19

H % Cal: 11,05 Tr: 10,94

N % Cal: 8,09 Tr: 7,90



SPECTRE 1.2

Diéthylamino-5

Pentanol-I one 4

Picrate: F = 101°C (éthanol) $C_{15}H_{22}N_4O_6$

Cal: 44,77 Tr: 44,62

H % Cal: 5,51 Tr: ,

N % Cal: 13,93 Tr: 13,93

Piperidino-5 Pentanol-1 one-4: $C_{10}H_{19}O_2N$

N % Cal: 7,56 Tr: 7,59

Picrate: F = 128°C (éthanol) $C_{16}H_{22}O_9N_4$

Cal: 46,37 Tr: 46,45

H % Cal: 5,35 Tr: 5,33

N % Cal: 13,52 Tr: 13,53

Morpholino-5 Pentanol-1 One-4: $C_9H_{17}NO_3$

Cal: 57,73 Tr: 57,78

H % Cal: 9,15 Tr: 9,18

N % Cal: 7,47 Tr: 7,34

Picrate: F = 155°C (éthanol) $C_{15}H_{20}O_{10}N_4$

Cal: 43,27 Tr: 43,47

H % Cal: 4,84 Tr: 5,09

N % Cal: 13,46 Tr: 13,17

c) Etude spectrale I.R.

Pour les 4 composés, nous avons les bandes

O-H = 3400 cm^{-1}

C-O = 1715 cm^{-1}

C-H = 2800-2400 cm^{-1}

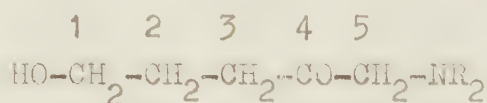
Pour le dérivé de la morpholine: Bande correspondant à C-O-C se situe à 1115 cm^{-1}

d) Spectre R.M.N.

Les spectres sont effectués sur des échantillons de produit pur et ensuite sont dilués dans le tétrahydrofur additionné de T.M.S.

La structure étant la même pour la chaîne carbonée, les spectres ne diffèrent que par les deux autres protons portés par l'atome d'azote.

Nous donnons les déplacements chimiques communs aux trois produits :



Protons	R = CH ₃	R = CH ₂ CH ₃	R ₂ = C ₅ H ₁₀	R ₂ = C ₄ H ₈ O
H(OH) (s)	4,92	4,80	4,50	4,15
H ₁ (t)	3,50	3,50	3,45	3,60
H ₂ (quint)	1,72	1,75	1,75	1,75
H ₃ (t)	2,52	2,60	2,50	2,50
H ₅ (s)	3,17	3,15	3,05	3,10

Les déplacements delta sont donnés en ppm

Déplacement du groupement aminé :

R = CH₃ (s) 2,22 ppm

R = CH₂CH₃ NCH₂ (m) 2,50 ppm

R = C₅H₁₀ NCH₂ (m) 2,40 ppm

R = C₄H₈O NCH₂ (m) 2,50 ppm

CH₃ = 1 ppm (t)

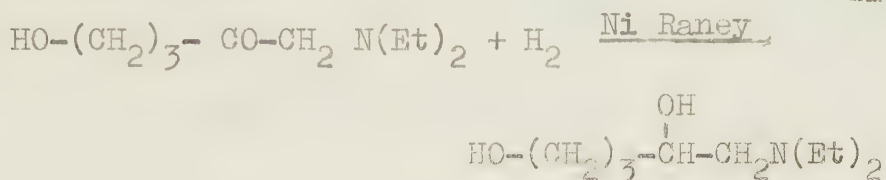
(CH₂)₃ = 1,50 ppm (m)

(CH₂)₂-O = 3,50 ppm (m)

Les constantes de couplage trouvées entre les protons 1,2 et 3 sont de 7 cps.

5) Propriétés des aminocétols V : Hydrogénation, déshydratation

a) Hydrogénation : Obtention du diéthylamino-5 pentane-diol-1,4



Mode opératoire:

On hydrogène l'aminocétol en solution alcoolique à 50°C en présence de Ni Raney pendant 10 heures. On filtre, évapore l'alcool et distille sous azote.

Réactifs : Aminocétol..... 17,3 g
 Ni Raney 5 g
 Alcool 95° GL 125 ml

Rendement : 75 %

Constantes physiques :

$\text{Eb}_2 = 112-113^\circ\text{C}$ $n_D^{25} = 1,460$ $d_4^{25} = 0,957$

Dans la littérature on trouve (54)

$\text{Eb}_{18} = 156^\circ\text{C}$ $n_D^{20} = 1,46012$ $d_{15}^0 = 0,957$

Spectre I.R.

Le spectre montre la disparition de la bande CO à 1720 cm^{-1} , bande OH à 3400 cm^{-1}

Spectre R.M.N. (solvant CCl_4) - Nous donnons les déplacements chimiques des protons

2 protons hydroxyliques:	$\delta = 4,30$	ppm (s)
3 protons H_1 et H_4	" 3,52	" (m)
4 protons H_2 et H_3	" 1,50	" (m)
6 protons NCH_2	" 2,50	" (m)
6 protons CH_3	" 1,0	" (t)

b) Déshydratation: Obtention du piperidinométhyl-2 dihydro-4,5 furanne Va



Mode opératoire :

L'aminocétol est déshydraté par chauffage à reflux d'une solution benzénique en présence d'acide paratoluène sulfonique pendant 6 heures.

Après évaporation de benzène, on distille. La fraction $E_{b_2} = 75-85^\circ\text{C}$ est chromatographiée.

Réactifs: Acide paratoluène sulfonique..... 1 g
Benzène 125 cc
Aminocétol 18 g

Rendement : 40 %

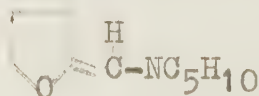
C.P.V.

La fraction chromatographiée sur colonne de polypropylène glycol à 150°C montre la présence de deux produits principaux :

% relatif Va : 84,5 % Vb: 15,5 %
t_R = 11 mn t_R = 7 mn 30 s

Produit Va : Les constantes physiques et le spectre I.R. sont identiques à ceux du produit déjà décrit page 68.

Le produit Vb isolé doit avoir la structure d'énamine suivante :

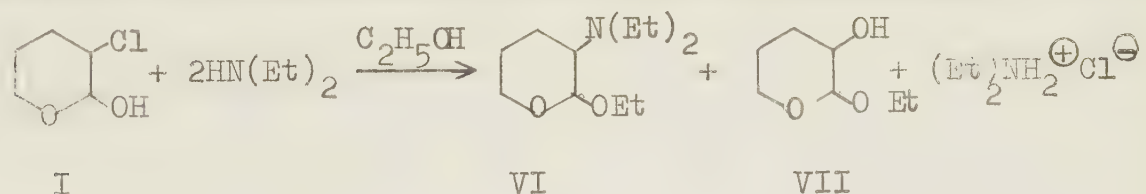


Le spectre I.R. montre la présence d'une double liaison à 1672 cm^{-1}

Le spectre R.M.N. (solvant C_6H_6) montre la présence d'un proton éthylénique à 7,74 ppm correspondant à la structure envisagée. En effet, le singulet n'est pas déplacé par addition d'acide; néanmoins, le reste du spectre ne donne pas une analyse concluante.

IV - OBTENTION DU DIETHYLAMINO-3 ETHOXY-2 T.H.P.

1) Action de la diéthylamine (0,2 M) sur la chlorhydrine I (0,1 M)



- Mode opératoire

La chlorhydrine et la diéthylamine sont chauffées à reflux pendant 9 heures. Nous procédons de la même façon que précédemment paragraphe III.

- Réactifs:

Diéthylamine	0,2 Mole	15,2 g
Chlorhydrine	0,15 "	20,4 "
Ethanol	50 cc	

Chlorhydrate récupéré : 14 g - Rendement 97 %

Produit distillé (Azote) entre 95 et 120° sous 18 mm 14,6 g
Rdt total : 53 %

- C.P.V.

La chromatographie en phase vapeur sur colonne de propylène glycol à 150°C nous montre l'existence de 4 produits.

L'aminocétol identifié par le temps de rétention ne représente que 2 à 3 % de l'ensemble.

- % relatif	VI	<u>cis</u>	31%	<u>trans</u>	29%	VII	<u>cis</u>	11%	<u>trans</u>	28%
- Temps de rétention	t_R	VI	"	12mn	"	15mn	VII	"	7mn	" 10mn 30s

Identification des produits

Hydroxy-3 Ethoxy-2 T.H.P. cis :

$n_d^{25} = 1,4475$ Analyse: $C_7H_{14}O_3 = 146,18$ C% Cal: 57,51 Tr: 57,28
H% " 9,65 " 9,42

Hydroxy-3 Ethoxy-2 T.H.P. trans :

$n_d^{25} = 1,4485$ Analyse: C% tr 57,34
H% " 9,49

Les deux dérivés ont été comparés avec des produits préparés par l'action de l'alcool sur le tétrahydropyrannediol en milieu acide (19b).

Diéthylamino-3 Ethoxy-2 T.H.P.

Les deux isomères sont identifiés par des méthodes spectrales et les dérivés cristallisés (picrate et iodure d'ammonium quaternaire)

Les constantes physique et les spectres I.R. et R.M.N. seront données dans le paragraphe suivant.

2) Synthèse de 1'Hydroxy-3 Ethoxy-2 T.H.P.

Après saponification de 1/10 Mole de chlorhydrine dans un mélange eau dioxanne par la soude 2N et évaporation du solvant, on rajoute 75 cc d'éthanol absolu et 3 gouttes d'HCl 10 N. On chauffe 3 h à reflux, neutralise par CO_3K_2 , évapore l'alcool, on reprend à l'éther et filtre NaCl.

La chromatographie de la solution étherée montre l'existence de deux produits en pourcentages égaux.

Le mélange des solutions étherées des deux produits ainsi préparés et des deux dérivés hydroxylés isolés précédemment ne présente pas de différence en chromatographie en phase vapeur; les pics correspondant aux deux produits se superposent.

Distillation : $Eb_{15-16} = 95-97^{\circ}C$ 8 g Rdt 55 %

$$n_D^{25} = 1,4505$$

Séparation par chromatographie en phase vapeur :

Nous avons opéré sur colonne de carbowax 20 M à $205^{\circ}C$ d'une longueur de 6 m, la séparation étant meilleure.

Dérivé cis : Temps rétention PPG = 7 mn $n_D^{25} = 1,4478$

Les spectres I.R. et R.M.N. sont identiques.

Dérivé trans : Temps rétention PPG = 10 mn $n_D^{25} = 1,4515$

Les spectres I.R. et R.M.N. sont identiques.

Les constantes physiques des deux isomères sont identiques à celles trouvées dans la littérature (56).

Spectre I.R.

Pour les deux isomères Hydroxy-3 Ethoxy-2 T.H.P. on trouve une bande OH à 3420 cm^{-1} .

Les différences se trouvent dans la région de 800 à 1200 cm^{-1} .

Spectre R.M.N. (solvant CCl_4)

<u>Proton</u>	<u>VII cis</u>	<u>VII trans</u>
OH (s)	2,5 ppm	3,30 ppm
H ₂ (d)	4,6 " J= 3 cps	4,25 " J= 4,7 cps
H ₃ H ₆ OCH ₂ (Et)	3,2-4 "	3,2-4 "
H ₄ H ₅	1,5-1,9 ppm	1,3-2,5 ppm
CH ₃ (t)	1,2 ppm	1,2 ppm

V - ETUDE DES DERIVES AMINO-3 ETHOXY-2 T.H.F. RI DISUBSTITUES

Nous allons donner dans cette partie les constantes physiques, les dérivés cristallisés et les analyses de produits VI dont le groupement aminé est $N(CH_3)_2$, $N-(CH_3)_2$ et NC_5H_{10}

1°) Tableau des constantes physiques

R ₂	CH ₃		CH ₂ CH ₃		C ₅ H ₁₀	
n _d ²⁵	cis 1,4455	trans	cis 1,4430	trans 1,4475	cis 1,4730	trans 1,4765
PPG 150°C	8 mn	9 mn	12 mn	15 mn	21 mn	24 mn
Formule	C ₉ H ₁₉ O ₂ N		C ₁₁ H ₂₃ O ₂ N		C ₁₂ H ₂₃ O ₂ N	
Analyse	cal %	tr%	cal%	tr%	cal%	tr%
C	62,39	61,98	65,63	65,68	67,56	67,20
H	11,05	10,81	11,52	11,27	10,87	10,77
N	8,09	8,01	6,96	7,24	6,57	6,67

Les analyses ont été faites sur le mélange des deux isomères

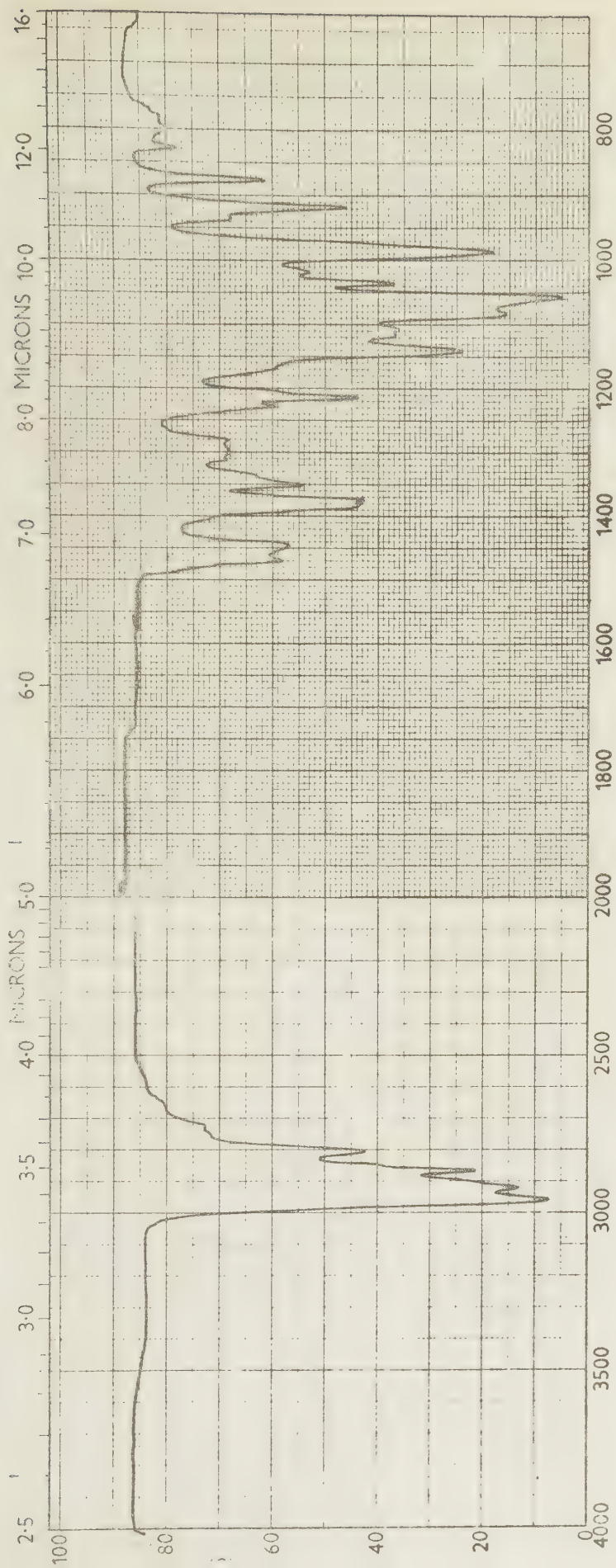
2°) Tableau des dérivés cristallisés

R ₂	Formule	Cal %	Analyse	Tr %
CH ₃ Picrate F=132-133°	C ₁₅ H ₂₂ O ₉ N ₄	C 44,77 H 5,51 N 13,93		44,90 5,67 13,87
CH ₂ CH ₃ Picrate F= 127°	C ₁₇ H ₂₆ O ₉ N ₄	C 47,44 H 6,09 N 13,02		47,58 6,19 13,03
C ₅ H ₁₀ iodure F= 202°	C ₁₃ H ₂₆ O ₂ N ₁	C 43,98 H 7,47 N 3,95		43,56 7,40 3,83

R = C₂H₅(iodure) C₁₂H₂₃O₂NI N% cal 4,08 Tr 4,02

$$F = 191^{\circ}\text{C}$$

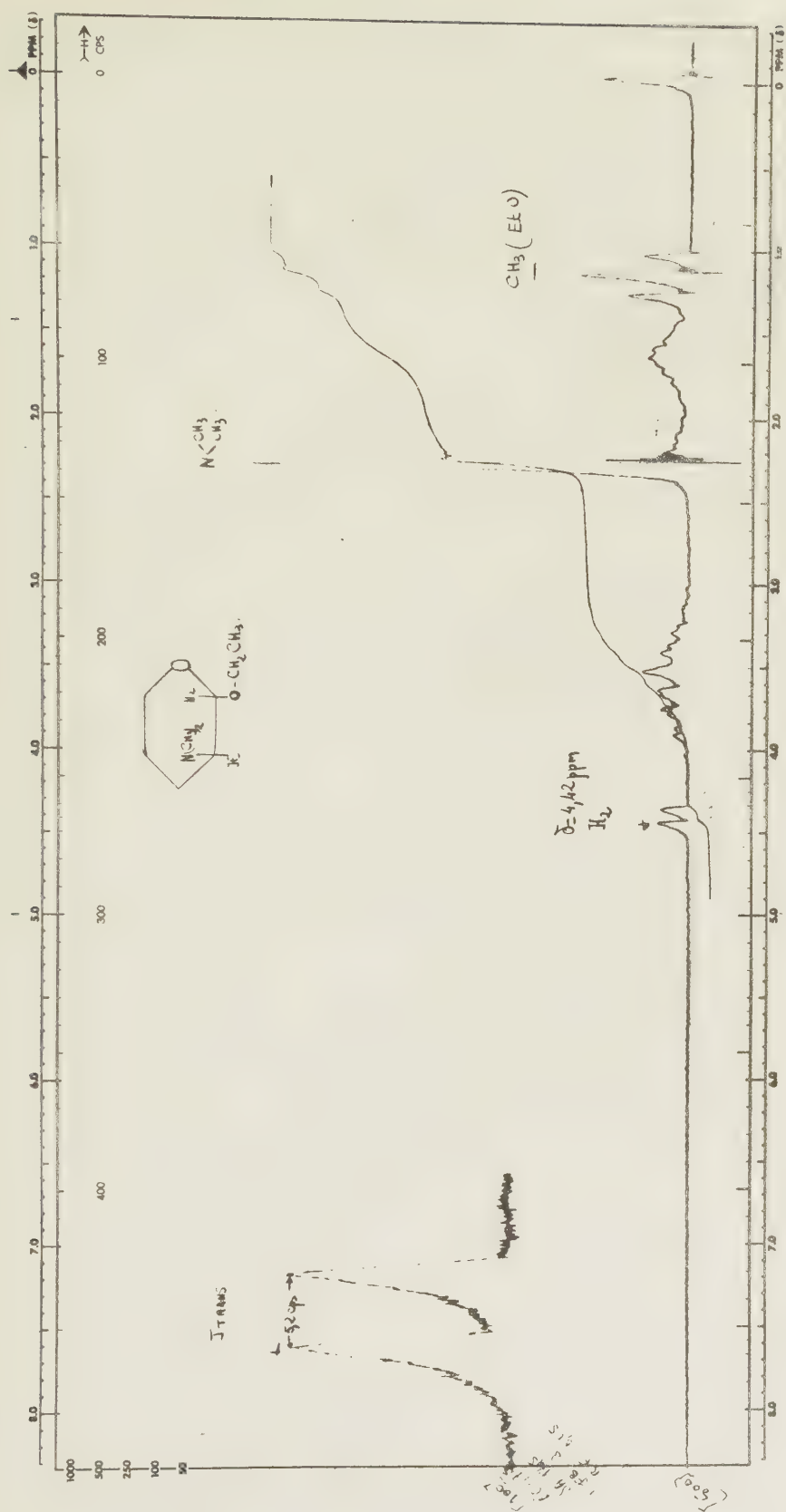
Les picrates sont recristallisés dans l'alcool et les iodures d'ammonium quaternaire dans l'acétone anhydre.



SPECTRE I.R.

Diéthylamino-3

Ethoxy-2 T.H.P.



SPECTRE R.M.N. N° 14

3°) Spectre I.R.

Les spectres I.R. des différents produits VI montrent de nombreuses bandes dans la région 1000 et 1100 cm^{-1} correspondant aux liaisons C-O-C et sont en accord avec une structure pyranique.

4°) Spectre R.M.N.

Les structures sont établies par la position du doublet et par la constante de couplage J données dans le tableau ci-dessous.

Produit	Solvant	δ ppm cis	Jcps	δ ppm trans	Jcps	Δ
<u>VI</u> CH_3	CCl_4	4,73	2,8	4,42	5,2	0,31
<u>VI</u> C_2H_5	"	4,60	2,8	4,31	5,4	0,29
<u>VI</u> C_4H_{10}	"	4,55	2,6	4,22	5,1	0,33
<u>IVa</u> $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ OH D.O	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	5,42	2,6	4,83	7,2	0,49
<u>IVb</u> C_5H_{10}	CCl_4	5,90	2,6	5,42	6,6	0,48
	C_6H_6	6,33	2,6	5,78	6,6	0,55

Le doublet le plus déplacé vers les champs faibles avec la constante de couplage la plus faible correspond à l'isomère cis.

Nous avons joint à ce tableau les produits de structure voisine IVa Hydroxy-2 et IVb Acetoxy-2 Piperidino-3 T.F.P. afin de les comparer.

Nous avons désigné par Δ la différence de déplacement chimique entre le doublet du proton anomère cis et celui du proton anomère trans.

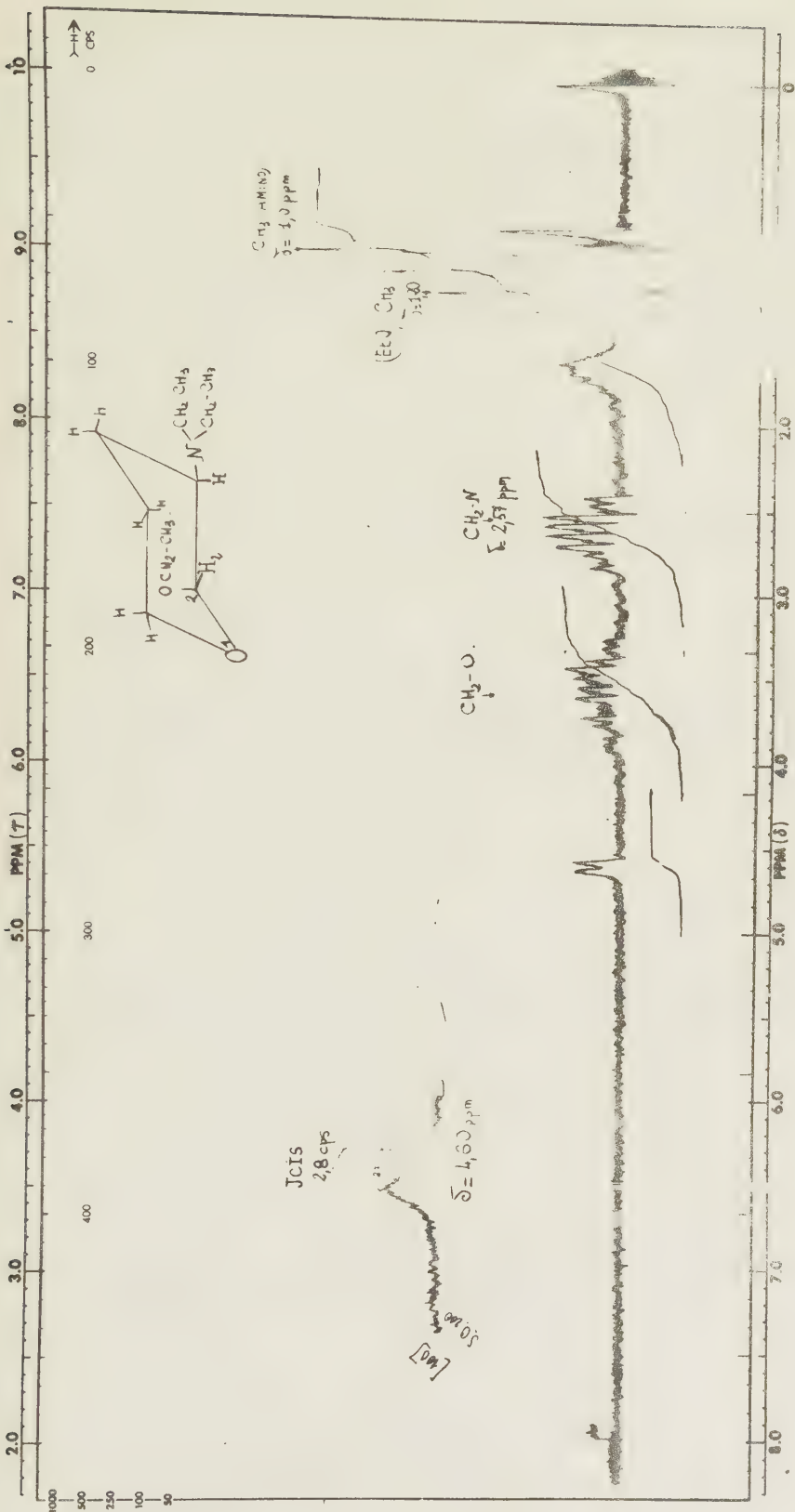
Pour un même solvant (CCl_4) plus la constante J trans augmente, plus l'écart Δ augmente.

D'autre part, plus le groupement R_2 porté par l'atome d'azote est important plus la constante de couplage J trans augmente, ce qui tendrait à prouver un déplacement de l'équilibre des conformères vers la forme la plus stable (J_{aa}) lorsque les deux substituants sont en position équatoriale.

diéthylamino-3 Ethoxy-2 T.H.P.

Proton	dérivé cis	dérivé trans
H_2 doublet	4,60 ppm $J = 2,8\text{cps}$	4,31 ppm $J = 5,4\text{ cps}$
2H_6 et $\text{CH}_2\text{-O}$	3,2 et 4 ppm	3,5 et 4 ppm
2H_4 et 2H_5	1,5 et 1,9 ppm	1,3 et 2 ppm
H_3 et $2\text{CH}_2\text{-N}$	2,40 et 2,90 ppm	2,50 et 3 ppm
CH_3 Ethoxy triplet	1,2 ppm	1,2 ppm
2CH_3 amino triplet	1 ppm	1 ppm

Spectre détaillé du diéthylamino-3 Ethoxy-2 T.H.P.



SPECTRE R.M.N. N° 15

CHAPITRE II

ACTION DE DERIVES SODES SUR LE CHLORO-3 HYDROXY-2 T.H.P.

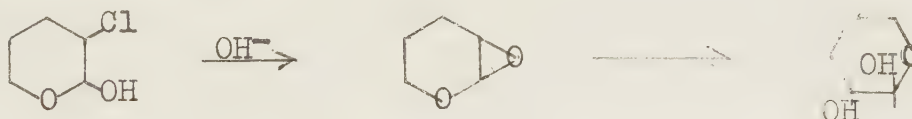
PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

La structure du chloro-3 Hydroxy-2 Tétrahydropyranne, maintenant définie, peut nous permettre d'étudier la réaction de saponification et celle avec l'acétylacétate d'éthyle sodé (19)

1)- Saponification

a/ Le chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P. de structure trans (66 %) en milieu alcalin aqueux peut donc donner un époxyde intermédiaire avant la solvolysse.



L'hydrolyse conduit à un diol de structure trans cependant, le diol trans obtenu peut s'anomèriser en diol cis.



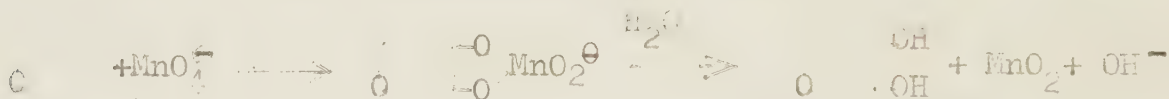
Le diol indistillable ne peut être purifié de façon convenable. L'étude a été réalisée sur les dérivés dinitrobenzoylés et benzoylés.

Le diol obtenu par saponification est un mélange des deux isomères cis et trans que l'on a mis en évidence par chromatographie en couche mince sur les bis dinitrobenzoates.

b) Hydroxylation par la méthode au permanganate en solution aqueuse diluée (57)(58).

Cette méthode permet l'obtention de diol cis. Nous avons essayé cette méthode afin d'obtenir l'isomère cis et le comparer avec le diol obtenu par saponification.

Le tétrahydropyranne diol-3,4 cis est préparé de cette façon(59). Le mécanisme proposé pour les oléfines cycliques est le suivant :



Dans notre cas le tétrahydropyrannediol 2,3 obtenu est benzoylé. Le bis dinitrobenzoate obtenu présente le même point de fusion et le même spectre I.R. que celui obtenu dans la synthèse précédente. La chromatographie en couche mince montre la présence des deux isomères.

Le spectre R.M.N. du mélange des deux bis dinitrobenzoates isomères cis et trans (dans la pyridine) n'ont pas permis de définir la structure et les constantes de couplage.

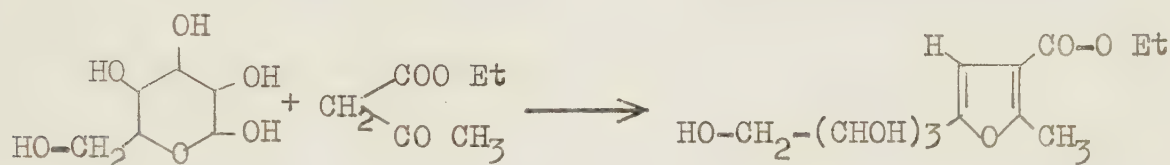
Les deux doublets anomères sont fortement déplacés dans la pyridine, le premier se trouve vers 6,50 ppm et le deuxième n'a pu être identifié à cause des raies du solvant. Les bis dinitrobenzoates ne sont pas assez solubles dans les autres solvants pour obtenir des signaux corrects.

La solvolysé de la chlorhydrine conduit au mélange des deux isomères cis et trans dû à l'anomérisation du diol formé. L'étude de la solvolysé en cours dans nos laboratoires permettra d'attribuer une configuration aux deux isomères.

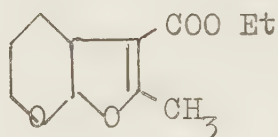
2)- Action de l'acétylacétate d'éthyle sodé

a) L'acétylacétate d'éthyle a été condensé sur de nombreux aldols, cétoles et sur les sucres (60-61).

Dans tous les cas, le produit obtenu est un ester d'acide furannique



L'action de l'acétylacétate d'éthyle sur le tétrahydropyranne diol-2,3 a été précédemment étudié (19). La structure indiquée comme celle d'un carbéthoxy-3 méthyl-2 8 H furo (-2,3 b) tétrahydropyranne n'a pas été confirmée.



L'acide obtenu après saponification de l'ester est identique au produit que nous avons préparé à partir de la chlorhydrine et de l'acétylacétate d'éthyle sodé. Par suite, nous avons attribué à cet acide la formule suivante :

COOH

(Hydroxy-1 propyl)-2 Méthyl-5 furannique-4:HO-(CH₂)₃ CH₃b) Preuves spectrales de la structure- Spectre I.R.

L'ester obtenu présente une bande OH à 3400 cm⁻¹.

L'acide obtenu par saponification présente une bande OH libre à 3400 cm⁻¹, une bande OH large entre 2500 et 3000 cm⁻¹.

La bande CO se trouve à 1680 cm⁻¹.

Nous trouvons à 905 cm⁻¹ et 1050 cm⁻¹ 2 bandes caractéristiques furanniques (62) et une bande C = C à 1580 cm⁻¹.

Le spectre de l'acide furoïque (solide) est réalisé au moyen d'une pastille KBr. Dans de telles conditions, on n'observe pas de bande OH à 3400 cm⁻¹ pour les acides organiques solides.

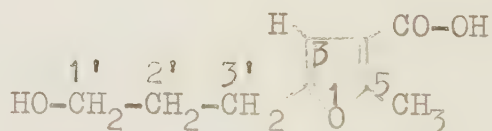
- Spectre U.V.

Les acides furoïques-4 montrent une absorption maximum vers 235-245 mμ

Dans notre cas, nous avons trouvé :

$\lambda(\text{Alcool})_{\text{max}} = 240 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon_{\text{max}} = 3,59$ (alcool).

Les constantes sont en accord avec celles trouvées dans la littérature (63).

- Spectre R.M.N.

Le spectre R.M.N. a été réalisé dans le DMSO d₆

Le groupement méthyle donne un singulet à 2,46 ppm.

Le proton éthylnique donne un singulet à 6,2 ppm qui n'est pas

déplacé par addition d'acide.

Les deux protons 1' donnent un triplet à 3,44 ppm $J = 6,2$ cps.

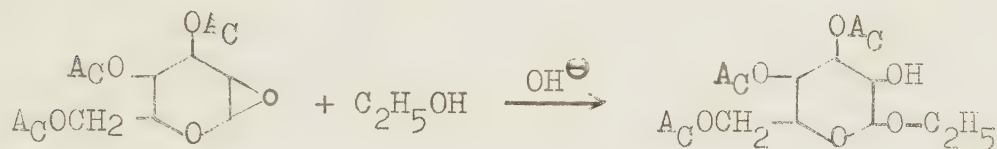
Les protons 2' donnent un quintuplet $J = 6,2$ cps et $J = 7$ cps.

Le proton 3' donne un triplet à 2,60 ppm $J = 7$ cps.

Les protons hydroxyliques apparaissent à 7 ppm en présence d'acide.

c) Etude du mécanisme

Nous admettons que l'agent nucléophile attaque l'époxyde intermédiaire sur le carbone 2. En effet, le triacétoxy-3,4,6 époxy-1,2 glucose réagit sur le méthanol en solution alcaline et conduit au triacétoxy-3,4,6 Hydroxy-2 Ethoxy-1 glucose (64).



- l'acétylacétate sodé réagit sur la chlorhydrine pour donner l'époxy-2,3 tétrahydropyranne



- le carbanion B^- attaque l'époxyde pour donner l'ion alcoolate I



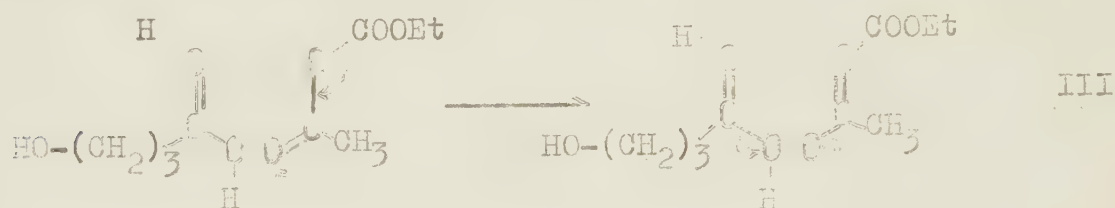
L'ion alcoolate I peut être neutralisé :



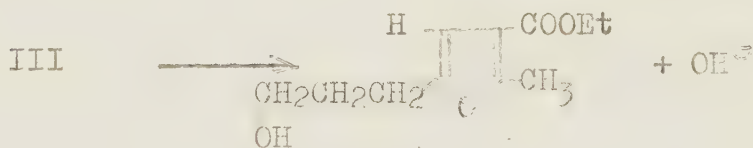
L'ion alcoolate I peut s'isomériser (1) pour donner le carbanion II



En milieu basique, le carbanion II peut s'énoliser.
Nous obtenons le carbanion III



Le carbanion III donne par cyclisation l'ester
furoïque



PARTIE EXPERIMENTALE

1) Saponification

Mode opératoire général:

On place la chlorhydrine dans l'eau ou dans le dioxanne, on fait tomber la quantité de soude nécessaire à la neutralisation. On agite pendant 4 heures, évapore les solvants sous vide à température ambiante. Le diol brut est extrait à l'éther ou au dioxanne, le précipité de Na Cl est filtré, on évapore le solvant et le diol récupéré est soumis à la benzoxylation.

a) Saponification dans l'eau :

Réactifs: Chlorhydrine 32 g dans 100 cc d'e
Soude 2 N 115 ml.

Rendement : 80 %

Une fraction de 1 g de diol brut est soumis à la dinitrobenzoxylation (20).

Le bis dinitrobenzoate obtenu à un Pf de 160°C. Recristallisé dans l'alcool l'acétate d'éthyle (3,1) Le point de fusion ne varie pas. HURD et KELSO donnent comme Point de fusion pour l'isomère cis (20) F : 175°C.

Chromatographie en couche mince :

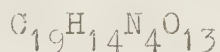
Kielsegel. Eluant: Hexane-acétate d'éthyle (3-1)

Révélateur Anisaldéhyde en solution
alcoolique sulfurique (0,5 %).

Nous obtenons deux taches bleues sur fond rouge (100°C)

Rf = 0,53 et Rf = 0,63

bis(Dinitro-3,5 benzoxy)-2,3 T.H.P. F : 160°C



Cal %	C	45,06	Tr :	45,10
	H	2,79		2,80
	N	11,06		11,08

b) Saponification dans le dioxanne:

Réactifs: chlorhydrine 7,8 g
 soude 2 N 29 ml
 dioxanne 50 ml

Rendement diol brut : 65 %

On extrait à l'éther seulement 4,4 g de diol.

On soumet à la benzylation le diol extrait à l'éther, on recristallise seulement 17 % du dibenzoate.

La chromatographie du produit cristallisé et de la fraction non recristallisable montre une seule tache dans les mêmes conditions.

R_f = 0,80

Dibenzoxo-2,3 T.H.P. $C_{19}H_{18}O_5$ Cal % C 69,92 Tr 69,86
 H 5,56 " 5,58

F = 85°C (alcool)

- Spectre R.M.N.

Le spectre R.M.N. du dérivé obtenu (dissout dans CCl_4) montre un seul doublet anomère pour le proton H_2 $J=3,1$ cps et $\delta = 6,2$ ppm.

Le proton H_3 donne un multiplet à 5,05 ppm.

Dans ces conditions, nous n'avons qu'un seul isomère mais nous ne pouvons pas conclure sur la structure de ce dernier en se basant uniquement sur la valeur de la constante de couplage trouvée.

c) Hydroxylation par le permanganate :

- Mode opératoire :

On place le dihydropyranne dans un ballon tricol de 5 litres en solution dans 1 litre d'acétone. On refroidit à 0° et on rajoute la solution de permanganate goutte à goutte. On filtre MnO_2 , lave à l'acétone le précipité et évapore le solvant.

Réactifs:

dihydropyranne	17 g
KMnO_4	31,6 g
Acétone	1 litre
Eau	1,5 litre

Rendement : 72 %

Le diol est soumis à la dinitrobenzoylation, comme précédemment.

Le bis dinitrobenzoate obtenu présente le même point de fusion. La chromatographie en couche mince montre aussi deux taches et le mélange des solutions des produits obtenus par les deux méthodes donnent les deux mêmes taches.

Les spectres I.R. sont identiques.

2) Action de l'acétylacétate d'éthyle sodé sur le Chloro-3 Hydroxy-2 T.H.P.

Mode opératoire :

On prépare le dérivé sodé de l'acétylacétate d'éthyle dans l'alcool absolu et on coule la chlorhydrine dissoute dans l'alcool. On chauffe à reflux deux heures; après refroidissement, on extrait à l'éther et on lave la solution étherée jusqu'à neutralité; on sèche sur $\text{SO}_4 \text{Na}_2$, on évapore l'éther et distille.

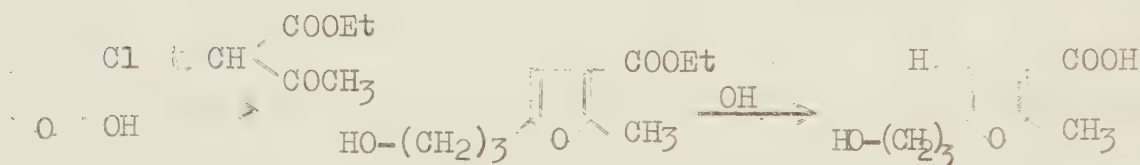
Réactifs :

Alcool	250 al
Sodium	12 g
Acétylacétate d'éthyle	65 g
Chlorhydrine	40 g

Après deux distillations, on récupère 8 g d'ester.

Rendement : 15,7 %

$$n_D^{25} = 1,4880 \quad Eb_{1,5} = 129-135^\circ C \text{ en accord avec (19)}$$



Saponification :

On chauffe l'ester en présence de potasse pendant 2 heures, on acidifie et on extrait les couches aqueuses à l'éther, on sèche la solution étherée, évapore le solvant, l'acide cristallise.

On recristallise dans l'eau $F = 113^\circ 5$

Réactifs :

Ester	6,4 g
Eau	20 cc
Potasse	1,5 g

Rendement : 30 %

Acide obtenu : 1,7 g

Les points de fusion de l'acide ainsi préparé et de l'acide obtenu par l'action de l'acétylacétate sur le tétrahydropyranediol sont identiques. $F = 113^\circ 5$

(HYDROXY-1 PROPYL)-2 METHYL-5 FUIROIQUE-4 = $C_9H_{12}O_4$

Cal %	C	58,69	Tr	58,84
	H	6,57	"	6,54

CONCLUSION

1°) L'étude de l'addition de l'acide hypochloreux sur les éthers vinyliques cycliques substitués a permis d'attribuer une structure trans à la chlorhydrine formée (halogène et hydroxyle équatoriaux). Le chloro-3 hydroxy-2 T.H.P. s'anomérise dans l'eau comme le glucose. Dans les solvants polaires le taux d'anomérisation montre un pourcentage beaucoup plus élevé de l'isomère trans.

2°) La réaction complexe des amines secondaires sur le chloro-3 hydroxy-2 T.H.P. nous a permis de faire la comparaison entre les différentes fonctions analogues, en particulier aldéhydes α halogénés et aldoses. Il ressort de l'étude que l'attaque de l'agent nucléophile se porte sur le carbone anomère comme pour les sucres. Cette réaction peut être généralisée avec les composés organochlorés mixtes, les amines secondaires et primaires aromatiques, les dérivés sodés (acétylacétate d'éthyle).

L'obtention du même produit final à savoir amino-5 pentanol-1 one-4 par action des amines secondaires sur le chloro-3 hydroxy-2 T.H.P. et sur le tétrahydropyramédiol-2,3 montre que la nature du substituant (halogène ou hydroxyle) ne change pas le sens de l'attaque nucléophile.

La préparation de nombreux produits secondaires est fonction des conditions opératoires (solvant). Les amino-2 T.H.P. substitués peuvent en effet subir diverses réactions de solvolysse, d'alcocylse, etc... La stéréochimie des produits formés étudiés par R.M.N. montre que l'aromérisation intervient systématiquement pour conduire à un mélange d'isomères cis et trans parfois séparables.

3°) Il est donc possible de rapprocher les mécanismes réactionnels de formation d'aminocétones à partir des chlorhydrines hétérocycliques, des aldéhydes α halogénés ou des aldoses par la transposition d'AMADORI et l'obtention ultérieure d'osazones, de quinoxalines et de dérivés diaminés. L'attaque nucléophile du dérivé azoté sur le carbone pseudoaldéhydique est probablement suivi d'une perte de proton en α du carbonyle facilitée par la présence des substituants tels que Cl, OH, NR_2 .

DONNEES TECHNIQUES

SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

Les spectres infrarouges ont été effectués en film pour les liquides, en pastille de KBr pour les solides par un appareil PERKIN-ELMER modèle 237 B.

SPECTRE R.M.N.

Les spectres ont été effectués sur un appareil VARIAN type A60.

Les déplacements sont donnés par rapport au tétraméthyleilane comme référence interne en valeur de δ ppm.

Les constantes de couplage sont exprimées en cycles par seconde (cps) à 0,1 cps près.

CHROMATOGRAPHIE EN PHASE VAPEUR

Les études analytiques ont été réalisées sur un appareil PERKIN ELMER F11, les séparations sur un appareil AEROGRAPH Auto prep. A 100.

CONSTANTES PHYSIQUES

Les points d'ébullition et les points de fusion sont donnés non corrigés.

Les indices de réfraction sont mesurés sur un réfractomètre O.P.L.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- I - J. JULIEN, M. MOUSSERON, A. PEYRON
Bull.Soc.Chim. 1958, 25, 1093
- 2 - P.B. BARTLETT,
J.amer.chem.soc. 1935, 57, 224
- 3 - R.U. LEMIEUX, F. REID,
Canad.J.Chem. 1965, 43, 1460
- 4 - R.U. LEMIEUX,
Molecular Rearrangements
(Ed: PAUL de MAYO) 1963, 2, 735
- 5 - D. HORTON, W. TURNER
J.Org. Chem. 1965, 30, 3387
- 6 - R.A. BANNARD, A.A. CASSEMAN, L.R. HAWKINS
Canad. J. Chem. 1965, 43, 1965
- 7 - L.D. HALL,
Advances in carbohydrate chemistry
(Ed.: ACADEMIC PRESS) 1964, 19, 51
- 8 - L.D. HALL,
Tetrahedron Letters 1964, 23, 1457
- 9 - R.U. LEMIEUX, J.D. STEVENS,
Canad. J. Chem. 1965, 43, 2059
- 10- S.A. BARKER, J. HOMER, M.C. KEITH, L.F. THOMAS,
J.Chem.Soc. 1963 p.1538
- 11- POPLI, SCHEIDER, BERNSTEIN,
High resolution N.M.R.
(Ed: Mc.GRAW HILL) 1959 p.119
- 12- M. RUDRUM, D.F. SHAW,
J.Chem.Soc. 1965 p.52
- 13- B. CASU, M. REGGIANA, G.G. GALLO,
Tetrahedron Letters 1964, 39, 2839
- 14- ~~E.L. ELLI~~ ELLI, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL, G.A. MORRISON
Conformational analysis (INTERSCIENCE PUBLISHER)
1965 p.224
- 15- C.W. SMITH, D.G. NORTON, S.A. BALLARD
J.amer.Chem.Soc. 1951, 73, 5273
- 16- C.W. SMITH, D.G. NORTON, S.A. BALLARD
J.amer.Chem.Soc. 1951, 73, 5267

- 17- R. ZELINSKI, A. VERBISCAR, H.J. EICHEL
J.Org.Chem. 1958, 23, 186
- 18- J. COLONGE, L. CUMET,
Bull.Soc.Chim. 1947, 14, 838
- 19- J.C. SOULA,
Thèse Lyon 1964
- 19b-J.C. SOULA, G. DESCOTES,
Bull.Soc.Chim. 1964, 31, 2636
- 20- C.D. HURD, C.D. KELSO,
J.Amer.Chem.Soc. 1948, 70, 1484
- 21- A. GERECS, L. SOMOGYL,
Act.Chim.Acad.Sci.Hungar. 1960, 24, 73
- 22- A. GERECS, J. EGYED,
Act.Chim.Acad.Sci.Hungar. 1959, 19, 195
- 23- G. DESCOTES, G. BAKASSIAN,
Travaux en cours.
- 24- A. KIRMANN, R. FREYMAN, P. DUHAMEL,
Bull.Soc.Chim. 1961, 28, 1238
- 25- P. DUHAMEL,
Journées chimiques d'ORSAY. PARIS 1965
- 26- C.L. STEVENS, C.H. CHANG,
J.Org.Chem. 1962, 27, 4392
- 27- C.L. STEVENS, C.H. CHANG
J.Org.Chem. 1964, 29, 3146
- 28- P.L. LEWINS, Z.B. PAPANASTASIOU,
J.Amer.Chem.Soc. 1965, 87, 826
- 29- N.L. LEONARD, J.V. PAUKSTELIS
J.Org.Chem. 1965, 30, 821
- 30- Chem.Abst. 1965, 63, 13183
M. TAKEBAYASHI, Y. INABA
Sci.Rept. 1965, 13 (I), 17
- 31- G.K. HELMKAMP, R.D. CLARK, J.K. KOSKINEV
J.Org.Chem. 1965, 30, 666
- 32- U. HARDER, E. PFEIL, K.E. ZENNEER
Ber. 1964, 93, 512
- 33- D.H. BUSS, L. HOUGH, A.C. RICHARDSON
J.Chem.Soc. 1965, p.2736
- 34- I. BROWN, O.E. EDWARDS
J.Chem. 1965, 43, 1264

- 35- C. LACET, J. VAN OVERBEKE
Bull.Soc.Chim. 1962, 29 , 933
- 36- G.P. ELLIS, J. HONEYMAN,
Advances in carbohydrate chemistry 1955,10, 95
(Ed: ACADEMIC PRESS.)
- 37- H. SIMON, D. PALM,
Ber. 1965, 98, 433
- 38- B. CAPON, B.E. CONNET,
J. Chem.Soc. 1965, page 4497
- 39- J.E. HODGE,
Advances in carbohydrate chemistry 1955, 10, 169
(Ed: ACADEMIC PRESS.)
- 40- G. HUBER, O. SCHIER, J. DRUEY
Helv.Chim.Acta, 1960, 43, 713
- 41- L. ROSEN, J.W. WOODS, W. PIGMANN,
J.Amer.Chem.Soc. 1958, 80, 4697
- 42- D. PALM, H. SIMON,
Z.Naturf. 1963, 18b, 419
- 43- D. PALM, H. SIMON
Z.Naturf. 1965, 20b, 32
- 44- MM. SHEMIKIN
Tetrahedron, 1965, 21, 2771
- 45- S. KITAHARA, K. ONODERA,
J.Org.Chem., 1963, 28, 231
- 46- H. SIMON, F. WEYGAND, J.F. KLEBE,
Ber. 1958, 91, 1567
- 47- I. DIJONG, F. MICHEEL,
Ann.Chem., 1965,684, 216
- 48- H. SIMON, H.D. DORRER, A. TREBST,
Ber. , 1963, 96, 1285
- 49- J.F. CARSON,
J.Amer.Chem.Soc., 1956, 78, 3728
- 50- J.F. CARSON,
J.Amer.Chem.Soc., 1955, 77, 1188
- 51- J.F. CARSON,
J.Amer.Chem.Soc., 1955, 77, 5957
- 52- P. DUHAMEL, J. CANTACUZE,
Bull.Soc.Chim., 1962, 29, 1843
- 53- I. DIJONG, F. MICHEEL,
Ann.Chem., 1962, 658, 120

- 54- L.M. JACKMANN,
Application of N.M.R. spectroscopy
(Ed: PERGAMON PRESS.) 1959 p.87
- 55- R. PAUL, H. NORMANT,
Bull.Soc.Chim., 1945, 12, 388
- 56- K. ALDER, F.H. FLOCK, W. ZIMMERMANN,
Ber., 1961, 94, 1866
- 57- F.D. GUNSTONE
Adv.in Organique Chemistry
Method en Result.
(Ed: INTERSCIENCE PUBLISHER) 1960, I , 103
- 58- T. POSTERNAK, H.Z. SABLE, T. ANDERSON, B. TOLBERT,
Helv.Chim.Acta, 1963, 46, 1157
- 59- O. HEUBERGER, L.N. OWEN,
J.Chem.Soc., 1952 p.910
- 60- F.G. GONZALES,
Advances in carbohydrate chemistry
(Ed: ACADEMIC PRESS.), 1957, 12, 97
- 61- A.P. DUNLOP, C.D. HURD,
J.Org.Chem., 1950, 15, 1160
- 62- R. NAHUM,
C.R.Acad.Sci, 1955, 240, 1898
- 63- M. GIUA, R. GARIGLIO,
Gazz.Chim.ita. , 1954, 84, 853
- 64- W.I. HICKIKBOTTOM,
J.Chem.Soc., 1928 p.3140

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

STRUCTURE ET PROPRIETES DES AZIRIDINES

Vu :

Les Membres du Jury ,

J. COLONGE

G. DESCOTES

J. DREUX

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :

LYON, le 11 Février 1966

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

